

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin — Klinikum Charlottenburg —
Direktor: Professor Dr. med. Reinhard Nagel

**Diagnostik, Therapie und Prognose
beim Blasenkarzinom**

(Eine klinisch-statistische Untersuchung
von 138 Blasenkarzinom-Patienten)

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von
Klaus Steinhaus
aus Neustadt in Holstein

Berlin 1975

1976

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin — Klinikum Charlottenburg —
Direktor: Professor Dr. med. Reinhard Nagel

**Diagnostik, Therapie und Prognose
beim Blasenkarzinom**

(Eine klinisch-statistische Untersuchung
von 138 Blasenkarzinom-Patienten)

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

**Klaus Steinhaus
aus Neustadt in Holstein**

Berlin 1975

Referent : Prof. Dr. med. R. Nagel
Korreferent : Prof. Dr. med. W. Brosig



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 16. September 1976

	Seite
1.0	Epidemiologie und Häufigkeit 1
2.0	Alters- und Geschlechtsverteilung 1
3.0	Ätiologie 2
4.0	Pathologie 5
4.1	Einteilung der Blasentumoren 6
4.1.1	Epitheliale Tumoren 6
4.1.2	Nicht-epitheliale Tumoren 8
4.2	Lokalisation 9
4.3	Metastasierung 11
4.4	Klassifikation 13
5.0	Symptomatik 17
6.0	Diagnostik 18
7.0	Therapie 21
7.1	Chirurgische Therapie 21
7.1.2	Die transurethrale Resektion (TUR) 21
7.1.3	Die Blasenteilresektion 23
7.1.4	Die Cystektomie 24
7.2	Strahlentherapie 26
7.2.1	Externe Bestrahlung 27
7.2.2	Interstitielle Bestrahlung 28
7.2.3	Intrakavitäre Bestrahlung 29
7.3	Chemotherapie 29
8.0	Prognose 31
9.0	Problemstellung 36
10.0	Eigene Untersuchungen 37
10.1	Alters- und Geschlechtsverteilung 37
10.2	Symptomatik 39
10.3	Diagnostik 41
10.4	Makroskopisch- und histologisch-pathologische Befunde 43

10.5	Befunde bei der selektiven Becken- angiographie	45
10.6	Organmetastasen : Klinische und autoptische Befunde	48
10.7	Stadieneinteilung	49
10.8	Therapie	50
10.9	Komplikationen	53
11.0	Behandlungsergebnisse	55
11.1	Rezidivhäufigkeit	60
11.2	Todesursachen	62
12.0	Diskussion	66
13.0	Zusammenfassung	76
14.0	Literaturverzeichnis	77

1.0 Epidemiologie und Häufigkeit

Das Blasenkarzinom ist die bösartigste Erkrankung der Organe des Harnsystems im höheren Alter. Nach Angaben des U. S. Public Health Service 1954 führt es von allen malignen Neubildungen in 3 % zum Tode. Zudem finden CLEMMSEN u. NIELSEN starke Anzeichen dafür, daß die Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Erkrankung zumindest bei der männlichen Bevölkerung in Dänemark ständig ansteigt. Als Hauptfaktoren, welche die Entstehung von Blasentumoren begünstigen, sind ökonomische und soziale Ursachen zu nennen, die mit dem Arbeitsplatz (chemische Industrie) in Verbindung stehen sowie geographische Faktoren (Stadt - Land) (CASE 1959) (37).

2.0 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Blasenkarzinom tritt am häufigsten zwischen dem 5. und 7. Dezennium auf. Bei den Untersuchungen von DEAN u. ASH (50) waren 71 % der Patienten älter als 50 Jahre. Nach MOSTOFI (1956) (148) liegt das Durchschnittsalter bei den Männern um 59 Jahre und bei den Frauen um das 62. Lebensjahr. In einer Statistik über 1.000 Patienten beobachtet DELATTE (51) einen Anstieg der Frequenz nach dem 40. Lebensjahr und ein Maximum bei den 61 - 65 Jahre alten Patienten.

Die Geschlechtsverteilung zeigt eine deutliche Prädisposition der Männer : sie erkranken 2- bis 4-mal häufiger als die Frauen (s. Tabelle 1).

Statistische Angaben, die von den oben genannten abweichen, stammen von ägyptischen Autoren. Sie beschreiben einen Quotienten von 5 : 1 zu ungunsten der Männer, während das Morbiditätsmaximum im 5. Dezennium lag.

Die Ursache für das frühzeitigere Auftreten von Blasenkarzinomen bei ägyptischen Patienten ist in der Bilharziose zu finden, die bei 97 % der Blasenkarzinom-Patienten vorhanden ist und bei 5 % der an Bilharziose Erkrankten zur malignen Entartung führen soll (ABOUL NASR, STAEHLER) (2,175).

3.0 Ätiologie

Der deutsche Chirurg REHN (162) beschrieb im Jahre 1895 das häufige Vorkommen von Blasengeschwülsten bei Fuchsinarbeitern und vermutete, daß sich in dem von den Nieren ausgeschiedenen Urin Stoffe befinden, welche durch chemischen Reiz eine Geschwulstbildung hervorrufen.

Seit dieser Entdeckung vergingen mehrere Jahrzehnte, bis ein spezifisches Kanzerogen gefunden wurde. HUEPER u. Mitarb. (1938) (86) sowie BONSER (1943) (22) konnten im Tierexperiment durch Verfütterung von Beta-Naphthylamin, einem Intermediärprodukt des Anilins, Blasentumoren hervorrufen. BONSER u. Mitarb. (23) fanden Hinweise dafür, daß das Beta-Naphthylamin zu 2-amino-1-naphthol-Schwefelsäure metabolisiert wird und erst diese Substanz dann kanzerogen wirkt. Neben dem Beta-Naphthylamin identifizierten MELICK u. Mitarb. (140) eine weitere Substanz, die beim Menschen Tumoren der Blase hervorrufen kann, und zwar das Xenylamin. Von 171 Arbeitern einer Xenylamin-Fabrik waren 11 % erkrankt; die Expositionszeit für die

Tabelle 1 : Literaturangaben über Alters- und Geschlechtsverteilung

Autor	Jahr	Maximum	Männer : Frauen (%)	Zahl d. Pat.
KRETSCHMER: Carcinoma Registry of the Americ. Urol. Association	1934	60 - 64	3 : 1 76 : 24	902
DEAN, ASH	1950	50 - 60	3 : 1 77 : 23	5.000
WALLER	1950	60 - 70	3 : 1 70 : 30	373
MELICOW	1955	57,4	3 : 1 80 : 20	2.500
PETTER et al.	1958	61 - 70	4 : 1 77 : 23	637
MILLER et al.	1969	60 - 70	3 : 1 80 : 20	1.300
BOWLES u. SILBER	1972	61 - 70	4 : 1 80 : 20	516
DELATTE	1972	61 - 65	4 : 1 - : -	1.000
ABOUL-NASR	1963	40 - 50	5 : 1	543

Noxe lag zwischen 1 1/4 und 19 Jahren.

Das Beta-Naphthylamin und das Xenylamin gelten heute als sicher karzinogen für die menschliche Blase (JEWETT 1970) (93). Die Frage nach dem Transportmittel für die krebserzeugenden Stoffe beantworteten SCOTT u. BOYD (170) in eindrucksvollen Experimenten. Nach Implantation der Ureteren in das Sigmoid und Verfütterung von Beta-Naphthylamin an die Versuchstiere traten nur in Ureteren und nicht in der Blase Tumoren auf. Der Versuch gibt außerdem eine Erklärung dafür, daß Tumoren nach Umleitung des Harns in den Darm spontan abheilen können (DAVIS 1948; BROSIG 1953; FORT u. Mitarb. 1953).

Die urogene Theorie der Blasenkarzinomentstehung wird untermauert von Mc DONALD u. LUND (138), die anhand von zweigeteilten Blasen, bei denen nur der eine Teil Kontakt mit dem Harn hatte, beide Teile aber eine intakte Blutversorgung besaßen, nachweisen konnten, daß nur in dem Blasenabschnitt Epithelveränderungen entstanden, der Kontakt mit dem Urin hatte.

BROSIG konnte durch lokale Anwendung von Methylcholantren bei Kaninchen mit ungeteilten Blasen in 80 % der Fälle Papillome erzeugen, bei den Kontrolltieren mit zweigeteilten Blasen nur in 33 % der Fälle.

Neben diesen Tierversuchen widersprechen auch die Konzentrationsunterschiede der Kanzerogene in Harn und Blut (200 : 1) der hämatogenen Theorie (BONSER u. CLAYSON) (24).

ALLEN u. Mitarb. (4) erzeugten im Tierexperiment Tumoren mit Stoffwechselprodukten des Tryptophans, das auch im menschlichen Organismus metabolisiert wird. BOYLAND (1958) (27) nimmt an, daß diese Substanzen, die glukuronisiert im Harn ausgeschieden werden, durch eine erhöhte Aktivität der Beta-Glukuronidase ihre kanzerogene Potenz wiedererlangen und schlägt als

Therapie die Hemmung des Fermentes vor. Die Wirksamkeit der Fermentinhibition auf das Schicksal der Karzinompatienten konnte nicht bestätigt werden, weil die Steigerung der Enzymaktivität als unspezifisch angesehen werden muß (BOYLAND 1964; KERR 1964) (28,104).

Man kann annehmen, daß zumindest bei einem Teil der Blasenkarzinom-Patienten die Krankheit auf die Anwesenheit von Karzinogenen im Harn zurückzuführen ist; denn Mc DONALD u. THORSON (137) transplantierten Konzentrate des Harns von Hunden und beschreiben eine Tumorentstehung bei der Hälfte der Tiere.

Als weiterer ätiologischer Faktor wird der Tabakkonsum diskutiert. Die Ergebnisse tierexperimenteller Forschung von HOLSTI u. ERMALA (84) und prospektive Studien von HAMMOND u. HORN (73) geben Hinweise für eine direkte Beziehung zwischen dem Tabakrauchen und dem Entstehen sowohl von benignen als auch von malignen Blasentumoren. Die chemischen Substrate, die diese Veränderungen bewirken, sind noch nicht identifiziert. SCHLEGEL u. Mitarb. (173) vermuten als Agens einen bei Rauchern häufigen Ascorbinsäuredefekt, der die Mukosa-Urin-Fläche beeinflußt, während KERR (1970) (105) den Konzentrationsanstieg von Orthoaminophenolen für die Tumorentstehung verantwortlich macht.

4.0 Pathologie

=====

Die Tumoren der Harnblase entstehen zu 95 % aus dem Übergangsepithel, das von MELICOW (1945) (141) als "Urothel" bezeichnet wurde. Ihre Pathogenese ist nicht eindeutig zu klären. Diskutiert wird die von EWING (1934) (59) inaugurierte Theorie der multizentrischen Entstehung (zit. NAGEL u. HAUGE 1963) (150).

die die Multiplizität auf das Einwirken von karzinogenen Substanzen zurückführt und das gleichzeitige oder sukzessive Auftreten von Tumoren erklärt, bzw. die Theorie der Implantation. Gegen letztere spricht, daß sich Tumorzellen bei Versuchstieren nicht in die unverletzte Schleimhaut implantieren lassen und z. B. maligne Nierengeschwülste kaum je Impfmastasen in den ableitenden Harnwegen hervorrufen (NAGEL u. HAUGE 1963; HOVENANIAN 1950) (150, 85). Eine Untermauerung der EWING'schen Theorie sehen KAPLAN u. Mitarb. (1951) (96) in der Erfahrung, daß 25,9 % der infiltrierenden Urotheliome gleichartige Veränderungen des Ureters, der Blase oder beider bewirken, während für WHITLOCK u. Mitarb. (1955) (200) dieses Phänomen ein Beweis für die Implantationstheorie ist. Nicht einzuordnen in beide Theorien sind die Urethraltumoren (ca. 4 %), die nach totaler Zystektomie beobachtet werden, d. h. beim Wegfall der Noxe (CORDONNIER u. SPUIT 1962; TSCHOLL 1972) (44, 183).

4.1. Einteilung der Blasentumoren

Der Mangel an Übereinstimmung hinsichtlich der histologischen Kriterien in bezug auf die Malignität und die Tumorklassifizierung veranlaßte die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) der WHO 1974, eine neue Einteilung der Tumoren der Blase vorzuschlagen, um damit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Therapieformen und epidemiologischer Daten zu erreichen (sog. TNM-Classification of malignant tumours) (s. S. 13).

4.1.1 Epitheliale Tumoren

- A. Übergangszell-Papillom : Ein papillärer Tumor mit einem fibrovaskulären Stroma, das von regulärem Übergangszell-epithel mit nicht mehr als 6 Lagen bedeckt ist und nicht von normalem Blasenepithel unterscheidbar ist.

Diese Beschreibung ist rein histologischer Natur und impliziert nicht ein biologisch unschuldiges Verhalten, zumal dieser Tumortyp zum Wiederauftreten neigt und dann alle Kriterien der Bösartigkeit aufweisen kann.

- B. Übergangszell-Papillom, invertierter Typ : Der Tumor besitzt alle Charakteristika des Übergangszell-Papilloms, wächst jedoch mehr endophytisch als exophytisch. Er muß von dem infiltrierenden Karzinom und den von BRUNN'schen Nestern unterschieden werden.
- C. Squamöses Zell-Papillom : Ein papillärer Tumor mit fibro-vaskulärem Stroma, das von einem regulären squamösen Epithel bedeckt ist.
- D. Übergangszell-Karzinom : Der Tumor hat Übergangszellepithel, das Anaplasie und/oder Invasion zeigt. Die Kriterien für Anaplasie sind : eine Zellvermehrung, eine Unruhe in der Polarität der Zellen, eine verminderte Differenzierung von der Basis bis zur Oberfläche, Polymorphismus, Unregelmäßigkeiten in der Zellgröße, ein veränderter Chromatingehalt der Zellkerne, abnormale Mitosen und Giganten-Zellen. Einige dieser Veränderungen können auch bei entzündlichen, regenerativen und reaktiven Prozessen vorhanden sein, ohne ein Zeichen der Malignität darzustellen, wie bei der papillären Zystitis. Nach MOSTOFI (1973) (149) sollten alle Veränderungen der Blasenschleimhaut, die Anaplasie zeigen, als Karzinom diagnostiziert werden, auch wenn die Zeichen invasiven Wachstums fehlen.
- E. Varianten des Übergangszell-Karzinoms : Tumoren vom Übergangszell-Karzinom-Typ, die Herde squamöser und/oder glandulärer Elemente aufweisen.
 - 1. Übergangszell-Karzinom mit squamöser Metaplasie
 - 2. Übergangszell-Karzinom mit glandulärer Metaplasie
 - 3. Übergangszell-Karzinom mit squamöser und glandulärer Metaplasie.

Am häufigsten sind squamöse Elemente beim Übergangszell-Karzinom, Adenokarzinome in einem Übergangszell-Karzinom werden etwas seltener gesehen, sollten aber auch in die oben beschriebenen Kategorien eingeordnet werden.

- F. Squamöses Zell-Karzinom : Ein maligner epithelialer Tumor, dessen Zellen durch Interzellularbrücken verbunden sind oder Keratin bilden.
Im Gegensatz zu dem Übergangszell-Karzinom, das meist papillär und nicht ulzerierend wächst, ist dieser Tumortyp sessil, nodulär, infiltrativ und kann ulzeriert sein.

- G. Adenokarzinom : Ein maligner Tumor epithelialen Ursprungs, dessen Zellen Drüsen, Tubuli und/oder Schleim bilden. Er wächst vorwiegend intramural und bezieht die Mukosa erst sekundär ein. Das Adenokarzinom ist selten und kommt in 0,5 - 2,0 % der Fälle vor (MELICOW 1955; MOSTOFI 1968; THOMAS u. Mitarb. 1971). Als Ort des Entstehens wird der Urachus angenommen; bei der glandulären Zystitis und der Exstrophie kann das Adenokarzinom ebenfalls entstehen (MOSTOFI 1968).
- H. Undifferenziertes Karzinom : Ein maligner epithelialer Tumor, der zu wenig differenziert ist, um ihn in eine der Gruppen einordnen zu können. Die Bezeichnung "undifferenziert" beschreibt die Primitivität des Gewebes im histologischen Sinne und ist kein Synonym für die Anaplasie.

4.1.2 Nicht-epitheliale Tumoren

Die nicht-epithelialen Tumoren der Blase sind selten und sollen nur in Form einer Übersicht ohne histologische Beschreibung erwähnt werden.

Tabelle 2 : Nicht-epitheliale Tumoren

A. Gutartig

Leiomyom
Neurofibrom
Hämangiom
Granulazell-Tumor

B. Maligne

Rhabdomyosarkom (Sarcoma botryoides der Kinder)
Leiomyosarkom
Fibrosarkom
Osteosarkom

4.1.3 "Miscellaneous" Tumoren

- A. Phäochromocytom
- B. Lymphom
- C. Karzinosarkom
- D. Malignes Melanom
- E. Andere

4.1.4 Metastatische Tumoren und sekundäre Ausbreitung in die Harnblase; z. B. Prostata-, Zervix- und Kolon-Tumoren.

4.1.5 Nicht klassifizierbare Tumoren

Es handelt sich um Tumoren, die primär gutartig oder bösartig sind und nicht in eine der oben beschriebenen Kategorien einzuordnen sind.

4.2 Lokalisation

Das Blasenkarzinom zeigt häufig ein charakteristisches Verhalten hinsichtlich des Ortes der Entstehung. Am meisten betroffen sind das Trigonum und die Seitenwände, dann folgen die Hinterwand, das Blasendach, die Vorderwand und der Blasenhal. Schwer zu diagnostizierende Karzinome, die in Divertikeln lokalisiert sind, kommen in 2,9 % der Fälle vor (ABESHOUSE u. GOLDSTEIN 1943; KRETSCHMER 1934; MOSTOFI 1956; DELATTE 1971) (1, 108, 148, 51).

Tabelle 3 : Lokalisation von Blasentumoren

	KRETSCHMER (1934)	MOSTOFI (1956)	DELATTE (1971)
Trigonum ¹	27,37 %	21 %	24 %
Seitenwände	41,89 %	47 %	40 %
Hinterwand	10,92 %	18 %	11 %
Vorderwand	6,32 %	8 %	8 %
Blasendach	7,50 %	6 %	-
Blasen Hals	5,89 %	in 1	12 %
Anzahl der Pati en ten	902	von 2678 Pat. 34 % ausgewählt mit 1 Tumor in 1 Bezirk	1000
<u>Einzel tumoren</u>	634	71 %	59 %
<u>Multiple Tumoren</u>	250	24 %	41 %

4.3 Metastasierung

Die Häufigkeit der lymphatischen und venösen Metastasierung ist abhängig vom Zelltyp, dem Grad der Entdifferenzierung (JEWETT u. BLACKMAN 1946) (88) und vor allem von der Tiefe der Infiltration (NAGEL 1973) (151). Im Stadium B₁, d. h. bei Infiltration des Tumors nicht über die obere Hälfte der Blasenmuskulatur hinaus, muß in 20 - 30 % der Fälle, im Stadium B₂, d. h. bei Befall auch der tieferen Blasenschichten, in 25 - 40 % und im Stadium C in 100 % (BAKER 1968 : (8), mit Metastasen gerechnet werden. JEWETT u. Mitarb. (1964) (92), die bei der klinischen Beurteilung der Metastasierung eine Rate von 14 % für die Stadien A und B₁ angaben, mußten bei der genaueren Untersuchung des Operationsmaterials erkennen, daß 43 % der Tumoren "understaged" waren und in die Kategorie B₂ und C gehörten.

Angaben über die hämatogene Streuung von Metastasen beim Blasen-neoplasma sind trotz der Fülle der Literatur über diese Erkrankung selten. FETTER u. Mitarb. (1959) (61) kommen bei dem Vergleich der internationalen Literatur zu dem Schluß, daß die Metastasenhäufigkeit bei klinischen Angaben zwischen 4 und 17 % (durchschnittlich ca. 14 %) liegt, bei postmortalen Untersuchungen jedoch zwischen 30 und 70 % (Durchschnittswert ca. 42 %).

Am meisten betroffen waren die Lymphknoten (51 %), und von den parenchymalen Strukturen die Lungen (40 %), die Knochen (37 %), die Leber (13 %), die Nebennieren (12 %), das Intestinum (12 %) und das Herz (8 %); seltener sind Metastasen der Haut, der Prostata, des Pankreas, der Milz und der Niere (6 %). Die Zahlen anderer Autoren zeigen zwar eine andere prozentuale Verteilung aufgrund der geringen Fallzahl, lassen aber auch eine Bevorzugung der Organe Lunge, Leber und Knochen erkennen (COLSTON u. LEADBETTER, FETTER, COOLING) (42, 61, 43).

Tabelle 4 : Lokalisation von Metastasen und ihre Häufigkeit

<u>Lokalisation in %</u>	<u>A u t o r</u>			
	KRETSCHMER (1934)	COLSTON u. LEADBETTER (1936)	FETTER (1959)	COOLING (1959)
Lymphknoten	12	40	51	88
Leber	9	42	13	51
Lungen	15	29	40	39
Knochen	47	28	37	22
Nebennieren	-	5	12	8
Niere	-	4	6	6
Haut	2	-	2	8
Prostata	-	-	2	-
Milz	-	-	2	3
Intestinum	-	-	12	1
Pankreas	-	-	2	4
Herz	-	-	8	4
Anzahl der Autopsien mit Metastasen	72	55	39	77

4.4 Klassifikation

Grundlage jeder Diskussion über die Behandlungsmöglichkeiten und ihrer Ergebnisse ist die Klassifikation der verschiedenen Tumorstadien (NAGEL 1973) (151).

Den ersten Versuch zur Bewältigung dieses Problems machte BRODERS (1922) (32) mit der rein histologischen Einteilung in 4 Malignitätsgrade. Dieses Vorgehen stellte sich als nicht ausreichend präzise für die klinische Beurteilung heraus (ASCHNER 1928) (7).

Einen entscheidenden Fortschritt brachten die Untersuchungen von JEWETT u. STRONG (1946) (89), die einen direkten Zusammenhang zwischen der Tiefe der Infiltration eines Tumors und der Häufigkeit der Metastasierung und damit seiner potentiellen Heilbarkeit nachweisen konnten. Die Ursache für ein derartiges klinisches Verhalten der Blasen Tumoren ist in der von POWELL (1944) (157) beschriebenen Zunahme der lymphatischen und venösen Vaskularisation in den tieferen Blasenwand-schichten zu sehen.

Die klinische Klassifizierung von JEWETT u. STRONG (89) in

1. oberflächliche, 2. tiefe und 3. metastasierende Tumoren wurde besonders von MARSHALL (1952) (128) sowie MARSHALL u. WHITMORE (1962) (197) durch eine strengere Differenzierung erweitert und hat allgemeine Anerkennung gefunden.

Im Interesse einer international einheitlichen Klassifizierung aller Tumoren jedoch legte die UICC (Union Internationale Contre le Cancer) folgende Bedingungen und Kriterien für den Blasenkrebs in der TNM-Klassifikation fest :

1. der Tumor darf nicht vorbehandelt sein,
2. die Klassifizierung darf nur aufgrund von klinischen Untersuchungen (Endoskopie, diagnostische Radiologie) erfolgen (1. und 2. gelten für alle Tumoren).

Für das Blasenkarzinom gelten zur Beschreibung der Kategorien T, N, M folgende Untersuchungen als obligat (UICC 1974) (185):

Kategorie T : Klinische Untersuchung,
Urographie (neu aufgenommen in den diagnostischen Katalog),
bimanuelle Palpation in Vollnarkose,
Biopsie oder transurethrale Resektion des Tumors
(wenn indiziert) vor der definitiven Behandlung.

Kategorie N : Klinische Untersuchung,
Lymphographie und Urographie.

Kategorie M : Klinische Untersuchung,
Röntgen-Thorax und blutchemische Tests;
in fortgeschrittenem Tumorstadium oder wenn
der klinische Verdacht besteht, sollten radio-
graphische oder Isotopenuntersuchungen durchge-
führt werden.

T = Primärtumor

Bei multiplen Tumoren kann das Symbol (m) hinzugefügt werden, z. B. T2 (m).

TIS = präinvasives Karzinom (carcinoma in situ).

TX = Die minimalen Vorbedingungen zur Beschreibung des Tumors sind nicht erfüllt.

TO = Kein Hinweis für einen Primärtumor.

T1 = Bei der bimanuellen Untersuchung kann eine freibewegliche Masse palpiert werden : nach transurethraler Resektion sollte sie nicht mehr tastbar sein, und/oder bei der histologischen Untersuchung erstreckt sich der Tumor nicht über die Lamina propria hinaus.

- T2 = Tastbar ist eine bewegliche Induration der Blasenwand, die nach der transurethralen Resektion (TUR) verschwindet, und/oder bei der histologischen Untersuchung findet sich eine Invasion der oberflächlichen Muskulatur.
- T3 = Bimanuell ist eine Induration oder eine knotige, bewegliche Masse palpabel, die nach der TUR bestehen bleibt. Histologisch ist der Tumor in der tiefen Muskulatur oder sogar über die Blasenwand hinaus nachweisbar.
- T3a = Invasion der tiefen Muskulatur.
- T3b = Ausdehnung über die Blasenwand hinaus.
- T4 = Der Tumor ist fixiert oder ist in benachbartes Gewebe eingedrungen.
- T4a = Der Tumor ist in die Prostata, den Uterus und/oder die Vagina eingebrochen.
- T4b = Der Tumor ist an der Beckenwand fixiert und/oder hat die Abdominalwand infiltriert.
- N = Regionale und juxta-regionale Lymphknoten
Regionale Lymphknoten sind diejenigen Lymphknoten, die sich unterhalb der Bifurkation der Arteria iliaca communis befinden. Die juxta-regionalen Lymphknoten sind die inguinalen, die Lymphonoduli iliaca communis und die paraaortalen Lymphknoten.
- NX = Die minimalen Anforderungen zur Untersuchung sind nicht erfüllt.
- NO = Keine regionalen Lymphknotenmetastasen.
- N1 = Ein einzelner homolateraler regionaler Lymphknoten.
- N2 = Befall von kontra- oder bilateralen oder mehrerer regionaler Lymphknoten.
- N3 = Eine fixierte Masse ist auf der Beckenwand tastbar, gut abgrenzbar vom Tumor.
- N4 = Auch juxta-regionale Lymphknotenmetastasen sind nachweisbar.
- Zusätzliche Information über das histologische Untersuchungsergebnis von Lymphknoten können als N-(minus) bei negativer Histologie und N+(plus) bei histologischem Nachweis von Metastasen vermerkt werden, z. B. NO+, N1-.

- M = Fernmetastasen
- MX = Die minimalen Anforderungen an die Untersuchungen zum Nachweis von Fernmetastasen sind nicht erfüllt.
- MO = Kein Anhalt für Fernmetastasen.
- M1 = Fernmetastasen sind vorhanden.
- M1a = Hinweise für Fernmetastasen durch biochemische oder andere Tests.
- M1b = Metastase in einem Organ.
- M1c = Multiple Metastasen in einem Organ.
- M1d = Metastasen in mehreren Organen.

Die histopathologischen Kategorien sind in Analogie zu T mit den Symbolen P1S (carcinoma in situ) bis P4 gekennzeichnet, der histologische Grad der Malignität im Sinne von BRODERS (32) mit den Symbolen GX - G3 ⁺). Diese Einteilung entspricht den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahre 1974. Zusätzlich kann die Tiefe der lymphatischen Invasion durch die Symbole LX - L2 (tiefe Lymphbahnen sind befallen) vermerkt werden.

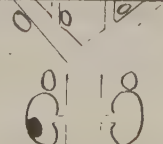
Jewett - Marshall - Whitmore Infiltration		TNM-System
0		T1S (Ca insitu)
A		T1
B1		T2
B2		T3
C		T4
Metastasen		(Prostata, N1NX+ M1)

Abb. 1 NAGEL, 1973 (151)

- ⁺) GX = Grad kann nicht festgestellt werden.
G3 = Hoher Grad an Malignität.

5.0 Symptomatik

Das Kardinalsymptom beim Blasenkarzinom ist die Makrohämaturie. Sie tritt nach den Erfahrungen verschiedener Urologen in 70 - 90 % der Fälle auf (ASH, MINDER, WALLER u. HAMER, KRETSCHMER (1934) (8, 145, 195, 108). Die Bedeutung des Symptoms unterstreichen die Arbeiten von LEE u. DAVIS (113), die bei 1.000 Fällen mit Hämaturien Tumoren in der Blase als häufigste Ursache eines Tumors fanden.

Als Neben- und Begleitsymptome treten Störungen der Blasenfunktion hinzu : Pollakisurie (52 %), Schmerz beim Wasserlassen (33 %), Dysurie (32 %) (KRETSCHMER 1934) (108) und bei einer Abflußbehinderung durch den Tumor oder Infektion der oberen Harnwege Harnleiterkoliken und klopfschmerzhaftes Nierenlager (WILDBOLZ 1959, HEISE 1964) (201, 77).

Erschreckend hoch ist auch heute noch der Anteil von Patienten, die erst 6 Monate oder später nach der ersten Blutung einer adäquaten Behandlung zugeführt werden. Nach JEWETT (1946) (88) vergehen bei 70 % der Patienten 6 Monate, und bei 50 % sogar ein Jahr bis zur Diagnosestellung. WALLER u. HAMER (195) beschreiben eine durchschnittliche Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnose von 6,7 Monaten. Da KRETSCHMER (108) bereits 1934 fast die gleichen Zahlen angab, zeigt, daß sich die Situation leider nicht verändert hat.

6.0 Diagnostik

Zur Diagnostik und Klassifizierung der Tumoren der Harnblase fordert die UICC (1974) einen Mindestaufwand an klinischen Untersuchungsmethoden, und zwar b e v o r die Therapie beginnt. Die genauere Beschreibung der Kategorie T erfolgt nach der klinischen Untersuchung durch :

1. die Zystoskopie,
2. die bimanuelle Palpation in Narkose und die Biopsie oder die transurethrale Resektion,
3. das Infusionsurogramm.

Ad 1. : Zystoskopie

Im Vordergrund der Diagnostik bei jeder Hämaturie steht die Klärung der Blutungsquelle durch sofortige Zystoskopie. Sie sollte in jedem Fall im Stadium der akuten Blutung durchgeführt werden, um die Blutungsquelle exakt auffinden zu können.

Die endoskopische Untersuchung gibt eine erste Orientierung über Aussehen, Größe, Anzahl, Ausdehnung und Lokalisation des Tumors und seine Beziehung zu den Ostien. Die Beurteilung des Grades der Infiltration des Tumors in die Blasenwand in Narkose ist schwieriger und erfordert große Erfahrung. MAUERMAYER (1962) (130) gibt als grobe Faustregel an, daß die Tiefe der Infiltration etwa die Hälfte des Durchmessers der Geschwulst an der Basis beträgt.

Die Urethroskopie schließt nicht seltene papilläre Tumoren der Harnröhre als Blutungsquelle aus.

Ad. 2 : Bimanuelle Palpation in Narkose und die Biopsie

Die bimanuelle Palpation in Narkose wird als klassische Methode der Klinik zur Feststellung des Stadiums vor jeder Operation durchgeführt (STAHLER 1959, MARSHALL 1956) (175, 126).

In fortgeschrittenen Fällen der Stadien B₂ - D sind Induration der Blasenwand, eine mobile oder feste Masse und ihre Fixation im kleinen Becken zu palpieren. In den oberflächlichen Stadien (O, A) ist nach den Erfahrungen von JEWETT (1959) (90) der Tastbefund negativ, im Stadium B₁ ist meist eine Verdickung tastbar. Die Treffsicherheit der Methode zur Tumorklassifizierung korreliert mit der Biopsie oder transurethralen Resektion (TUR) und liegt nach MARSHALL (1952) (128) zwischen 80 und 90 %.

Biopsie

Die Biopsie ermöglicht, den Malignitätsgrad und den Typ des Tumors festzustellen und die Verdachtsdiagnose "Karzinom" zu bestätigen oder zu verwerfen. Damit sie hinsichtlich des Stadiums aussagekräftig wird, muß der Tumor bis in die Schleimhautmuskelschicht reseziert werden, und es müssen dann die Muskelschichten gesondert reseziert werden, evtl. nach 8 - 10 Tagen erneut, um histologisch genauer den Grad der Infiltration in die Muskulatur zu erfassen (BERRY 1950, BRESSEL 1969) (16, 30). Dieses Einkreisen des verdächtigen Bezirkes ist notwendig, da sich Blasentumoren nicht nur infiltrativ, sondern auch radiär ausbreiten (BAKER, SELBERG, MARBERGER (1972) (10, 171, 123). Bei gestielten Tumoren sind Proben aus dem intramuralen Anteil wertvoll, da im Vergleich zu oberflächlichen Partien ein höherer Grad der Entdifferenzierung bestehen kann (JEWETT 1947) (87).

Ad 3. : Infusionsurogramm

Das Infusionsurogramm gibt oft schon Hinweise auf einen exophytisch oder infiltrierend wachsenden Tumor, was als Harnabflußbehinderung bis zur röntgenologisch stummen Niere imponiert. LANG (1968) (111) fand bei der Analyse von 634 Urogrammen in 38 % der Fälle Füllungsdefekte der Blase und in 18 % der Fälle Ureterobstruktion und stumme Nieren. Diese Veränderungen weisen in der Regel auf einen tief in die Muskulatur oder bereits extravasikal infiltrierten Tumor hin.

Die Zystographie und die Pneumozystographie mit gleichzeitiger perivesikaler Gasfüllung (Doppelt-Kontrast-Methode) geben Information über Größe, Aussehen, Oberfläche und Topographie der Geschwulst, letztere versagt jedoch bei vorhandener Entzündung oder nach Bestrahlung (COLBY 1956, LANG 1968, SUSSMAN u. Mitarb. 1967) (41, 111, 172).

Der Nachweis regionaler Lymphknoten sollte nach dem Vorschlag der UICC (1974) durch die klinische Untersuchung, die Urographie und die Lymphographie erfolgen

Lymphographie

Die Methode hat sich als nicht ganz unproblematisch herausgestellt (MAYOR 1969, HOHENFELLNER u. I.L'DVIK 1964) (133, 82), besonders deshalb, weil entzündliche Veränderungen die Differenzierung zwischen unspezifischen Prozessen im Lymphabflußgebiet und metastatischen Lymphknoten erschweren und sich vor allem

die 1. Lymphknotenstation juxtavesikal nicht darstellen läßt (FUCHS 1969) (65). Die Bedeutung der Lymphangiographie liegt nach MAYOR (1969) (133) im wesentlichen darin, daß sie bei eindeutigem Nachweis von Lymphknotenmetastasen dem Patienten einen größeren Eingriff ersparen kann.

Angiographie

Mit der Einführung der selektiven Beckenangiographie in die urologische Diagnostik schienen sich die Möglichkeiten der präoperativen Stadieneinteilung von Tumoren der Blase erweitern zu lassen.

Die Angiographie - transfemorale beiderseits mit dem SELDINGER-Katheter - stellt die Gefäße der Blase selektiv dar, wenn ein Kontrastmittel durch die Katheter gespritzt wird, die bis auf die Höhe des Abganges der Arteria iliaca externus geschoben wurden. Als pathologische Kriterien gelten korkenzieherartig geschlängelte Arterien, Parenchymfärbung mit Kontrastmittel im Tumor, beschleunigte Kontrastmittelpassage mit frühzeitiger Venendarstellung über arterio-venöse Anastomosen (LANG 1968, MAYOR 1963, KELÂMI u. TAENZER 1969, WISE u. FAISINGER 1965) (111, 135, 101, 203).

LANG (1968) (111) hält die selektive Beckenangiographie für die Methode der Wahl beim "staging" und gibt eine Treffsicherheit von 95 % für die Stadien C und D, 87 % für B₂, 80 % für die Stadien B₁ und A und 66 % für das Stadium O an.

MAYOR (1969) (133) schränkt die Bedeutung der Methode wegen der oft schwierigen Interpretation der Röntgenbilder ein.

In den letzten Jahren ist ein wachsendes Interesse an der von PAPANICOLAOU (1947) (154) entwickelten Methode der Cytologie des Urinsedimentes zu beobachten (PRESTI u. WEYRAUCH, HANSCHKE u. LILOS, LIEBERMANN u. Mitarb., KERN u. Mitarb. (1968); ALLEGRA u. Mitarb. (1972); UTZ u. ZINCKE (1974) (158, 74, 116, 103, 5, 187). ALLEGRA u. Mitarb. (5) untersuchten das Urinsediment von 470 symptomatischen Patienten, die eine Hämaturie aufwiesen und konnten in 160 Fällen den Verdacht

auf einen Tumor histologisch bestätigen. UTZ u. ZINCKE (1974) (187) fanden bei allen Blasenkarzinompatienten einen positiven Sedimentbefund. Zur Erhöhung der Treffsicherheit der Methode empfehlen FUCHS u. ZINGG (1974) (66) die Verarbeitung von Blasenspülflüssigkeit anstelle des Nativharns, da durch die mechanische Spülung auch tiefere Zellschichten abgelöst werden.

7.0 Therapie

=====

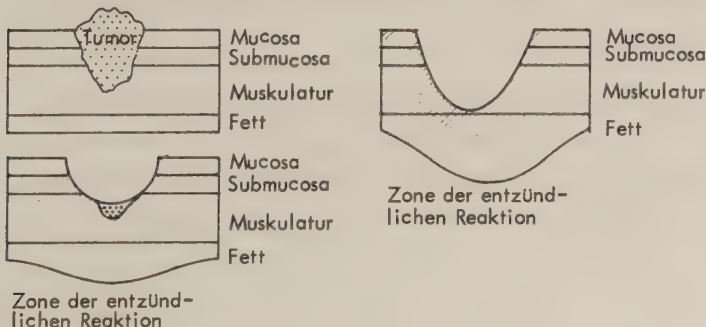
7.1 Chirurgische Therapie

Im folgenden Abschnitt soll die Problematik verschiedener chirurgischer Verfahren dargestellt und ihre Indikationsstellung nach den heutigen Kenntnissen definiert werden.

7.1.2 Die transurethrale Resektion (TUR)

Die TUR ist heute die am häufigsten angewandte Methode (BRESSEL 1969) (30) bei oberflächlichen Tumoren (NÄGEL 1974). Sie hat den Vorteil, den Patienten nur wenig zu belasten und mit einer Operationsmortalität von 1,53 % behaftet zu sein (MARBERGER 1972) (123) (s. Abb. 2).

Abb. 2 : Technik der transurethralen Resektion (MARBERGER 1972)



Die Hauptindikation stellen Tumoren der Stadien O - B₁. Hochdifferenzierte Neoplastome im Stadium B₂ sind in der Meinung MARBERGERS als Grenzfälle zu betrachten, die nur eine geringe Wahrscheinlichkeit radikaler Entfernung bieten und - soweit geeignet - besser durch die Segmentresektion angegangen werden sollten. MAUERMAYER (1968) (131) u. MARBERGER (1972) (123) gehen auch dann noch transurethral vor, wenn der Tumor zapfenartig bis in das perivesikale Fettgewebe vorgedrungen ist. Ungeeignet für eine kurative Therapie durch die TUR sind Tumoren, die wegen ihrer Lokalisation mit dem Resektoskop schlecht zu erreichen sind, d. h. etwa 20 %, sowie Tumoren, die bereits zu ausge dehnt sind (mehr als 2 - 3 cm Durchmesser), da man nach den Untersuchungen von BAKER mit einer doppelt so großen Implantationsbasis im intramuralen Blasenabschnitt rechnen muß. Auch die Erfahrungen von BARNES u. Mitarb. mit der TUR bestätigen, daß die Heilungschance nicht unwesentlich von der Größe des Tumors abhängt. Eine 5-Jahresüberlebensrate von 80 % bei Tumoren kleiner als 1 cm steht einer 5-Jahresüberlebensrate von 59 bzw. 44 % bei den 1 - 3 cm bzw. 3 - 6 cm großen Karzinomen gegenüber.

Die Therapie mit dieser Methode setzt obligatorisch die regelmäßige zystoskopische Kontrolle alle 3 Monate nach der ersten TUR für mindestens 5 Jahre voraus. Wiederholte Eingriffe werden in den meisten Fällen nicht abgelehnt (MARQUARDT 1962) (124).

In der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms hat sich die Methode ebenfalls als hilfreich erwiesen. Schichtweises Abtragen auch großer Tumormassen erhöht die Strahlensensibilität der Geschwulst, vergrößert die Blasenkapazität

und kann zumindest für eine gewisse Zeit den Patienten relativ beschwerdelos leben lassen (MARBERGER 1972, NAGEL 1973) (123, 151).

Als Spätkomplikationen nach mehrmaligem endoskopischen Vorgehen werden in 6 - 7 % der Fälle behandlungsbedürftige Urethralstenosen beobachtet (BANDHAUER 1969, DELATTE 1971) (11, 51).

7.1.3 Die Blasenteilresektion (= partielle Cystektomie)

Die Blasenteilresektion wird nur bei strenger Indikation angewendet. Dabei sind Größe und Lokalisation des Tumors die Hauptkriterien (WALLACE 1959) (191). Reseziert werden nur Einzeltumoren, die eine Operation im Gesunden erlauben, wobei dieser Rand 2 - 4 cm betragen soll (WALLACE 1959) (191). Die Einbeziehung eines oder beider Ureteren stellt nicht unbedingt eine Kontraindikation der Methode dar, erfordert allerdings die Umpflanzung der Harnleiter oberhalb der Resektionsstelle (COUVELAIRE u. Mitarb., MEBEL) (47, 139).

Operationen am Blasenboden lehnt BOEMINGHAUS (1965) (20) ab und fordert grundsätzlich eine Kontrolle der Lymphknoten nach distal des regionalen Lymphabflußgebietes. Bei positivem Befund einzelner regionaler Lymphknoten erwägt MEBEL (139) die präoperative Bestrahlung.

Der Vorteil der Methode besteht in der niedrigeren Operationsmortalität verglichen mit der Cystektomie und dem Belassen der Blasenfunktion. Kritisch zu beurteilen ist die Blasenteilresektion hinsichtlich der Rezidivrate, die nach DONOVAN (55) bis zu 50 % betragen kann.

7.1.4 Die Cystektomie

Die Indikation zur Cystektomie hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte immer wieder geändert. Heute wird sie bei multiplen, durch lokale Resektion nicht beherrschbare Tumoren, bei schnell auftretenden oder häufigen Rezidiven und bei jungen Patienten, die einen Blasentumor in der Anamnese haben, befürwortet (EISEN) (57).

Ausgeschlossen von jeder radikalen Operation sind Patienten, die bei der Probepelaparotomie Metastasen im Gebiet der Arteria iliaca communis aufweisen, da sie nach den Erfahrungen von WHITMORE u. MARSHALL den Eingriff sinnlos machen (JUNKER, PETROVIC). STAEHLER hält die Cystektomie ebenfalls für kontraindiziert, wenn die bimanuelle Palpation auch nur den geringsten Anhalt für eine Infiltration des perivesikalen Fettgewebes bietet. Als Altersgrenze sollten 65 Jahre nicht überschritten sein.

Die sog. "radikale Cystektomie" hat sich als Methode durchgesetzt.

Sie schließt neben der totalen Ausrottung der Blase, des perivesikalen Gewebes mit den darin enthaltenen Lymphknoten beim Manne die Entfernung der Prostata und der Samenblasen und bei der Frau die Exstirpation des Uterus und Resektion eines Teiles der Harnröhre und der vorderen Vaginalwand ein.

Ein noch radikaleres Vorgehen, wie es bei der "Cystektomie mit pelviner Eviszeration" (bilateraler Ureter cutaneus, Kolostomie, Cystektomie und Exstirpation aller Beckenorgane einschl. des Rektums, der retroperitonealen Lymphknoten und des pelvinen Peritoneums) beschrieben wird, muß heute abgelehnt werden, da auch diese ultraradikalen Eingriffe nicht zur Verlängerung der Lebenserwartung geführt haben und die Operationsmortalität hoch ist (MARSHALL u. WHITMORE 1962) (197).

Die Cystektomie ist eng mit dem Problem der Harnumleitungsoperationen verbunden. Es sollen nur einige Techniken beschrieben werden, um auf grundsätzliche Schwierigkeiten hinzuweisen, die auch heute noch nicht befriedigend gelöst sind.

a) Ureterosigmoidostomie :

Die Einpflanzung der Ureteren in das nicht ausgeschaltete Sigma hat den Vorteil, eine willkürliche Stuhl- und Harnentleerung aufrechtzuerhalten und dadurch das Leben des Patienten erträglich zu gestalten. Hauptkomplikationen sind die Pyelonephritis, Elektrolytstörungen, die in 80 % der Fälle zu einer hyperchlorämischen Azidose führen (FERRIS u. ODEL 1950) (60), die Blutharnstoffhöhung (ÜBELHÖR 1962) (184) und Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes. Als Gegenindikationen sind nach ZOEDLER (1973) (208) unter anderem eine Inkontinenz des Analsphinkters, eine Niereninsuffizienz, iliakale Metastasen und eine vorangegangene oder geplante, ausgedehnte Bestrahlungsbehandlung anzusehen.

b) Kutane Ureteroileostomie (Ileum-Conduit) :

Die Harnleiter werden in eine isolierte Dünndarmschlinge eingepflanzt, welche dann als Harnfistelöffnung an idealer Stelle des Unterbauches angelegt wird, aber keine Reservoir-Funktion hat, sondern nur eine Verbindung zwischen Harnleiter und Haut darstellt. Die Vorteile der Methode sind die gute Drainage und das Vermeiden von Elektrolytstörungen (MAYOR u. ZINGG 1974) (136). Nachteilig sind das künstliche Stoma, die Größe des Eingriffes und das Ausschalten der natürlichen Miktion (ZINGG 1973) (206). Komplikationen treten in Form des Ileus und später durch Stenosierung der Anastomose auf. In den USA ist der Ileum-Conduit die am häufigsten angewandte Harnumleitungsoperation (HARBACH u. Mitarb. 1971) (75).

c) Sigma-Conduit :

Die Ureteren werden in ein 12 - 15 cm langes ausgeschaltetes Sigmasegment eingepflanzt. Diese Methode hat gegenüber dem Ileum-Conduit nach den Erfahrungen von HOHENFELLNER (1967, 1974) (81, 83) folgende Vorteile : eine niedrige Operationsmortalität, wenig postoperative abdominelle Komplikationen und eine geringere Rate an Stomastörungen aufgrund des größeren Lumens des verwendeten Darmabschnittes.

d) Rektumblase :

Die Ureteren werden in die Ampulla recti implantiert und das mobilisierte Rectosigmoid nach unten innerhalb des Sphincter ani externi verlagert. Die von MAUCLAIRE im Jahre 1895 beschriebene Operation kann in drei Schritten vorgenommen werden (STAEHLER 1965) (174). Der entscheidende Nachteil der Technik

ist die Inkontinenz für flüssigen Stuhl, da dies eine Funktion des im neuen Darmausgang nicht vorhandenen Musculus ani interni ist (KUCERA) (109).

e) Ureterokutaneostomie :

Die Verlagerung eines oder beider Uretermündungen nach außen und Fixierung an der Bauchhaut ist eine Palliativmaßnahme zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion und kann nur dann als sinnvolle Maßnahme angesehen werden, wenn die Ureteren dilatiert sind und die Lebenserwartung bei schweren Schmerzzuständen begrenzt ist (DETTMAR) (53).

Die verschiedenen Verfahren der Harnleiterdarmanastomosierung (COFFEY, MAYO, LEADBETTER, GOODWIN, NESBIT und HOHENFELLNER (1967) zeigen keine Dominanz einer Methode und werden je nach der Erfahrung des einzelnen Chirurgen gewählt (STOLZE 1969) (179).

Als interessantes Detail zu den Problemen der Harnumleitung sei noch eine Arbeit von WHITAKER u. Mitarb. (1971) (196) erwähnt, die das Auftreten von Kolontumoren nach der Ureterosigmoidostomie beschreibt.

Die Ergebnisse der experimentellen Urologie bei der Herstellung eines künstlichen Harnblasenersatzes sind noch nicht so weit ausgereift, daß sie in der Klinik Anwendung finden könnten (ZULUKIDSE u. Mitarb. 1961, KELAMI u. Mitarb. 1969, KELAMI 1971, STANLEY u. Mitarb. 1972) (209, 100, 99, 177).

7.2 Strahlentherapie

Bei der radiologischen Therapie der Tumoren der Blase bieten sich drei verschiedene Methoden an, die sich durch die Lokalisation der Strahlenquelle unterscheiden :

1. die externe Bestrahlung,
2. die interstitielle Bestrahlung und
3. die intrakavitäre Bestrahlung.

7.2.1 Externe Bestrahlung

Mit der Entwicklung moderner Hochvoltgeräte bekam die Perkutanbestrahlung von Blasenneoplasmen neue Impulse. Sie hat gegenüber konventioneller Röntgenradiatio folgende Vorteile :

1. Bessere Hautschonung, da das Dosismaximum durch den Aufbaueffekt unter die Haut verlagert wird.
2. Geringere Belastung der Knochen wegen der günstigen Massenabsorptionskoeffizienten und bei Verwendung des negativen Siebes gute Verträglichkeit bei größter Gesamtdosis (BECKER) (14).

Die Überlegenheit der Hochvoltbestrahlung über die konventionelle ist nach vergleichenden Untersuchungen verschiedener Autoren erwiesen (NIEMANN u. Mitarb., BLOOM u. WALLACE) (132, 19). HELLRIEGEL u. Mitarb. (78) berichten von einer Verbesserung der 3-jahresüberlebenszeit von 27 % auf 60 %.

Als häufigste Nebenwirkungen bei der Hochvoltbestrahlung beschreiben BROWN u. OGDEN (1960) (34) eine Zystitis (51 %), bei 9 % der Patienten trat eine schwere hämorrhagische Zystitis auf.

Die Erfolge der Radiatio sind schwer zu beurteilen.

GOODMAN u. BALFOUR (70) halten sie bei tief-infiltrierenden Tumoren für besser als bei der radikalen Cystektomie. In den letzten Jahren setzten mehrere Autoren die präoperative Telekobaltbestrahlung in Kombination mit der Cystektomie ein, um eine Verkleinerung oder totale Regression des Tumors zu erreichen und durch Destruktion der Lymphgefäße die Möglichkeit der Streuung von Krebszellen bei der Operation zu verringern (GALLEHER u. Mitarb. 1965) (67).

Die Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate war bei dem Vergleich mit früheren Ergebnissen nach alleiniger Cystektomie besonders bei den infiltrierenden Stadien evident. Auch PROUT u. Mitarb. (160) weisen darauf hin, daß der radiologischen Vorbehandlung in der Zukunft mehr Gewicht gegeben werden sollte. Die Rate an totaler Tumorregression wird von den oben genannten Autoren in einer kleinen Serie mit 30 % angegeben, ohne daß ein Anstieg der Mortalität durch diese neue Verfahren bewirkt worden wäre.

Neuere Untersuchungen von RIEDEL u. Mitarb. (166) bestätigen den Wert der radiologischen Vorbehandlung. Ein Kollektiv von 58 Patienten mit Blasenkarzinom der Stadien 0 - C nach MARSHALL u. JEWETT wurde nach dreiwöchiger Vorbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 3.500 rad bzw. 3.000 rad bei den kombiniert behandelten Fällen (5-Fluoruracil + Radiatio) der partiellen Blasenwandresektion oder der Cystektomie zugeführt. Nach der Operation wurde das Ergebnis der Vorbehandlung anhand der Präparate histologisch kontrolliert. Bei 36 % der kombiniert vorbehandelten Patienten und bei 32 % der nur vorbestrahlten Patienten war kein Tumor mehr nachzuweisen.

7.2.2 Interstitielle Bestrahlung

Nach mehr als 20 Jahren Erfahrung mit der Implantation von radioaktivem Radium beschrieb BARRINGER (13) eine 5-Jahresüberlebensrate von 52 % bei den oberflächlichen Tumoren und von 24 % bei den tiefinfiltrierenden Tumoren. Die Methode hat den Nachteil, schwere Nebenwirkungen wie aufsteigende Infektionen und schwer heilende Ulzera hervorzurufen (HERGER u. SAUER 1943) (79), gleichgültig, ob Radium, Gold 198 oder Tantal 182 (WALLACE u. Mitarb. 1952) (194) als Strahlenquelle einge-

setzt wird. BECKER (14) ist der Meinung, daß die intrakavitäre Methode wegen des großen Dosisabfalls und der Ausparung des perivesikalen Raumes und der Lymphbahnen heute vielleicht ganz durch die Perkutanbestrahlung ersetzt werden sollte.

7.2.3 Intrakavitäre Bestrahlung

Radioaktive Substanzen werden als feste oder flüssige Strahlenquellen mittels eines Spezialballonkatheters in die Blase eingebracht. FRIEDMAN u. LEWIS (1958) (64) benutzten Kobalt-60 oder Radium, HINMAN u. SCHULTE (80) kombinierten Kobalt-60 mit der Röntgentiefenbestrahlung. Mit in Lösung befindlichem Kobalt-60 erzielten WILDBOLZ u. PORETTI (1955) (202) eine Heilungsrate von 15 % für alle Stadien. Um die Strahlenquelle unregelmäßigen Oberflächen besser anzupassen, reihten BECKER u. SCHEER (1952) (15) Perlen aus reinem Kobalt an einem Nylonfaden auf; ELLIS u. OLIVER (1955) (58) instillierten radioaktives Gold (Au 198) direkt in die Blase und VERMOOTEN (1955) (189) verwendete Kobalt-60-Nylonfäden. Alle erwähnten Methoden haben heute der Perkutanbestrahlung Platz gemacht.

7.3 Chemotherapie

Die nicht befriedigenden Ergebnisse der chirurgischen und radiologischen Behandlung der Blasentumoren führten zu dem Versuch, Chemotherapeutika wie das Endoxan (KLINGEL-HÖFFER 1961) (107), das Trenimon (KLEIBEL 1962, MARQUARDT 1966, TATZEL 1969) (106, 125, 180) und das Bleomycin (VÖLTER u. STAEHLER 1971) (190) gegen diese maligne Erkrankung einzusetzen, ohne die Prognose der

Patienten entscheidend beeinflussen zu können. Nachdem HEIDELBERGER u. Mitarb. (76) die Synthese des Antimetaboliten 5-Fluoruracil im Jahre 1957 gelang, wiesen BURT u. Mitarb. (1966) (35) und LICHTENAUER u. KAUFMAN (1967) (115) seinen cytostatischen Effekt anhand von Tumorheterotransplantaten auch beim Blasenkarzinom nach.

5-Fluoruracil hemmt durch das Halogen an C5 die Synthese von Thymin und verhindert die Umwandlung von RNS in DNS, die für das weitere Tumorwachstum entscheidend ist. Hauptangriffspunkt bei gesundem Gewebe sind das Knochenmark und das Epithel des Gastrointestinaltraktes, was in den zum Teil schweren Nebenwirkungen zum Ausdruck kommt. Thrombozytopenie und Granulozytopenie werden mit 16 - 25 % angegeben, Magen-Darmsymptome mit 10 - 12 % (ALMSTEDT u. Mitarb. 1969) (6), Todesfälle sollen in den ersten Jahren des Experimentierens in 5 - 15 % der Fälle aufgetreten sein (GOODMAN u. GILLMAN 1970) (69).

Der Wert der 5-Fluoruracil-Therapie ist umstritten. DEREN u. WILSON (1960) (52) stellten bei ständigen zystoskopischen Kontrollen von 10 Patienten wiederholt eine Tumoregression und Besserung der Symptomatik fest; STEIN u. KAUFMAN (1968) (178), ALMSTEDT u. Mitarb. (1969) (6) und MACALUSO (1969) (119) konnten bei 23 - 29 % der nach der Operation untersuchten Harnblasen einen totalen Tumorschwund feststellen und führen diese Erfolge auf den guten kanzerostatischen Effekt der kombinierten 5-FU-Telekobalt-Therapie zurück, die zudem noch den Vorteil hat, daß die Strahlendosis verringert werden kann.

Eine statistisch signifikante Beeinflussung der 5-Jahresüberlebensrate durch das Cytostatikum ist nach EDLAND u. Mitarb. (1970) (56) und der CANCER RESEARCH GROUP (PROUT 1970) (160) nicht erwiesen, was zum Verlassen der Methode Anlaß

gab (NAGEL 1973) (151).

Die Anwendung heute bekannter Chemotherapeutika wie zum Beispiel des Thio-Tepa bei dem Befall der Blase durch multiple "benigne Papillome" (Papillomatose) scheint sich eher auf die Prophylaxe von Tumoren zu beschränken als auf ihre kurative Therapie (ZINGG 1969, MACALUSO 1971) (205, 119).

8.0 Prognose

=====

Aussagen über den Erfolg einer Therapie bei der Karzinombehandlung orientieren sich an den 3- und 5-Jahresüberlebensraten, korreliert mit den klinischen Stadien. Statistiken, die diese Angaben nicht beinhalten, sind sehr schwer zu beurteilen. Die Schwierigkeit der präoperativen Klassifizierung ist ein Grund dafür, daß die Meinungen hinsichtlich der Therapie des Blasenkarzinoms auseinandergehen.

(JEWETT 1970 (93) : "Der Hauptgrund für die gegenwärtigen Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der besten Behandlungsmethode eines Tumors ist in dem Versagen der gegenwärtig verwendeten pathologischen Klassifikation zu suchen, die den Grad der potentiellen Heilbarkeit eines Tumors anzeigt".)

Die alleinige Chemotherapie hat sich als nicht wirksam genug erwiesen (ROTHAUGE 1960) (167). In Kombination von 5-Fluoruracil mit der Bestrahlung sah MACALUSO (1971) (119) eine Senkung der Mortalität von 40 % auf 25 % und eine statistisch signifikante Steigerung der Überlebensrate bei tiefinfiltrierenden Tumoren gegenüber den nur mit Kobalt bestrahlten.

Für die verschiedenen Methoden der Bestrahlung werden folgende Langzeitergebnisse mitgeteilt, ohne daß eine Differenzierung zwischen den Stadien B_1 und B_2 nach MARSHALL u. WHITMORE vorgenommen wurde:

Tabelle 5 : Spätergebnisse bei der Bestrahlung

Autor	Methode	Stadium und 5-Jahresüberlebenszeit	
		O, A	B
WILDBOLZ u. PORETTI 1955	Co-60, intra- kavitär	-----15 %-----	
CARVER 1959	Au 198, inter- stitiell	61 %	57 %
BLOOM 1960	Ta 182, inter- stitiell	70 %	40 %
		T_1	T_2 T_3 T_4
BLOOM u. WALLACE 1971 (Royal Marsden Hospital)	250 - 400 KV 1949 - 1956 Hochvolt 2MeV 1950 - 1956	23 %	8 % --0 %-- 36 % 15 % 16 % 0 %
CRIGLER 1966	Tele-Kobalt bzw. 22 Mev.	O, A, B_1 32 %	B_2 , C 28 % D_1 - D_2 6 %
NIEMANN u. Mitarb. 1970	200 KV Nachbar- strahlung	-----	15,8 %-----
WHITMORE 1972	6.000 rad	O, A, B_1 50 %	B_2 , C 6 % D 1 / 4

Die Langzeitergebnisse zeigen gute Resultate bei endoskopischem Vorgehen, wenn der Tumor oberflächlich wächst; bei den tiefer infiltrierenden Tumoren ist ein radikaleres Vorgehen nach BARNES u. Mitarb. (1967) (12) erfolgversprechender. Die transurethrale Resektion ist zudem mit einer sehr niedrigen Mortalität und Morbidität behaftet (WHITMORE 1969) (199).

Tabelle 6 : Spätergebnisse bei der T U R

(Zusammenstellung aus der internationalen Literatur)

Autor		Stadium + 5-Jahresüberlebenszeit			
		0, A	B ₁	B ₂₋₃	C
FLOCKS	1952	-	56 1 %	23 %	7 %
MILNER	1954	70 %	57 %	23 %	7 %
NICOLS u. MARSHALL	1956	82 %	16 %	-	-
BARNES	1967	61 %	41 %	5 %	-
MARBERGER	1972	42 %	3 %	-	-

Tabelle 7 : Spätergebnisse bei der Blasenteilresektion

MARSHALL	1956	62 %	22 %	-
RICHS	1960	58 %	36 %	30 %
MAGRI	1962	80 %	38 %	26 %
JEWETT	1964	58 %	58 %	16 %
MASINA	1965	82 %	50 %	38 %

Tabelle 8 : Spätergebnisse bei der Cystektomie

Autor		Stadium + 5-Jahresüberlebenszeit			
		0, A	B ₁	B ₂	C
RICHES	1957	42 %	--- 9 % ---		4 %
MARSHALL u. WHITMORE	1962	---- 47 % ----		17 %	13 %
JEWETT	1964	50 %	50 %	16 %	12 %
CORDONNIER	1968	53 %	52 %	---- 18 % ----	
GYARMATHY	1968	35 %	--- 21 % ---		0 %
		T ₁	T ₂	T ₃	
POOLE- WILSON	1971	35 %	25 %	12 %	
WHITMORE	1972	---- 56 % ----		---- 40 % ----	

(Kleine Serie mit Vorbestrahlung und Cystektomie)

Die Spätergebnisse bei der transurethralen Resektion, der Blasen-
teilresektion und der Cystektomie sind in den Tabellen 6, 7 und 8
zusammengefaßt. Die teilweise stark abweichenden Angaben für
die postoperative Mortalität, die zwischen 4,6 % (CORDONNIER)
und 17,2 % (POOLE-WILSON) liegen, sind auf statistische Gründe
zurückzuführen, zum anderen werden sie beeinflusst von der Er-
fahrung des Chirurgen und der Indikationsstellung.

Nach HARBACH u. Mitarb. (75) beträgt die Sterblichkeit 14,2 % bei Assistenzärzten gegenüber 8,5 % bei erfahrenen Urologen. Bei palliativen Eingriffen - es handelte sich in allen Fällen um Ileo-Conduits - stieg sie auf 19,2 % an.

Ein neues, erfolgversprechendes Behandlungsschema veröffentlichten WHITMORE u. Mitarb. (1968) (198). Sie applizierten 4 Wochen vor der geplanten Cystektomie eine Strahlendosis von 4.000 R und fanden bei 10 % der Fälle keinen Tumor mehr vor. Die 5-Jahresüberlebensrate bei einer kleinen Anzahl ausgewählter Fälle der Stadien B₂ und C fiel besser aus, verglichen mit den Ergebnissen nach alleiniger Cystektomie (Tab. 8). KAUFMAN (1970) (98) beschreibt eine totale Tumorregression bei 16 von 33 Patienten nach einer kombinierten Dreifachtherapie mit Bestrahlung, Operation und 5-Fluoruracil und führt das subjektiv gute Befinden der Patienten mit Tumoren der Stadien D₁-D₂ auf das Cytostatikum zurück.

Auch andere Untersucher sehen Hinweise dafür, daß die kombinierte präoperative Bestrahlung einen Fortschritt in der Behandlung des infiltrierenden Blasenkarzinoms darstellen könnte (WALLACE 1968, PROUT u. Mitarb. 1971, KENNY 1972, DEWEERD u. COLBY 1972) (193, 160, 102, 54) oder sogar unabdingbar ist (MILLER 1969) (143).

9.0 Problemstellung

=====

In der Untersuchung wird der Versuch gemacht, folgende Fragen zu beantworten :

1. Welche Altersstruktur ist bei den untersuchten Patienten vorzufinden und welche Symptome traten zuerst auf ?
2. Lag bereits schon seit längerer Zeit ein Papillomleiden vor ?
3. Welche diagnostischen Befunde wurden ermittelt und wie groß ist die Treffsicherheit der Arteriographie ?
4. Kann die Lymphographie eine Aussage über die Prognose des Patienten machen ?
5. Hat die von uns teilweise angewandte kombinierte radiologische (^{60}Co), chirurgische (TUR) und cytostatische (5-Fluoruracil) Behandlungsmethode die Prognose der Patienten verbessert im Vergleich zur radiologischen und chirurgischen Behandlung (^{60}Co + TUR) und welche Nebenwirkungen traten infolge der cytostatischen Therapie auf ?
6. Welche Überlebenszeit erreichten unsere Patienten und welches waren die Todesursachen ?
Bei Verstorbenen, die seziert worden sind, stellten wir die Frage nach der Sicherheit der Metastasendiagnostik mit klinischen Mitteln (Szintigraphie, Röntgen, Lymphographie).

10.0 Eigene Untersuchungen

In der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg (Direktor : Professor Dr. med. R. NAGEL) wurden in der Zeit vom 1. 4. 1969 bis zum 1.10.1972 138 Patienten wegen eines primären Harnblasenkarzinoms untersucht und behandelt.

Die folgende klinisch-statistische Analyse stützt sich auf die Auswertung der Krankengeschichten dieses Kollektivs. Zur Ermittlung der Überlebenszeit von Patienten, die nicht in unserer Klinik überwacht wurden oder in einem anderen Krankenhaus verstorben sind, wurden Fragebögen verschickt, die ausgewertet wurden. Zudem erfolgten Nachforschungen bei den Standesämtern der verschiedenen Bezirke, wenn über das Befinden des Patienten von dem behandelnden Arzt nichts zu erfahren war.

10.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die folgende Tabelle gibt die Anzahl weiblicher und männlicher Patienten in den verschiedenen Altersgruppen wieder :

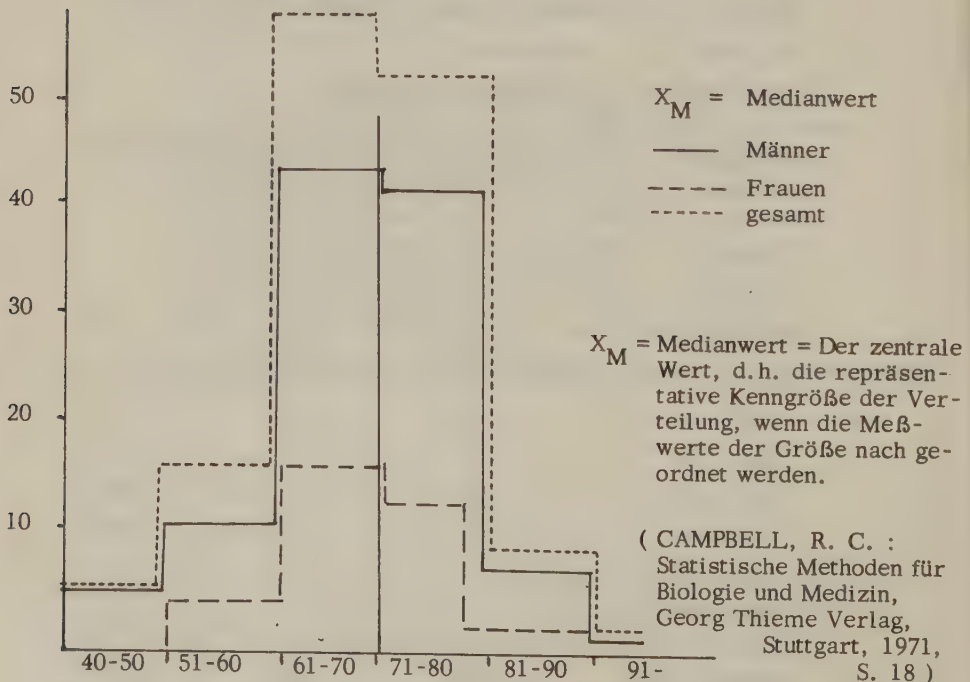
Tabelle 9 : Alters- und Geschlechtsverteilung

Altersgruppe	Geschlecht		%
	männl.	weibl.	
40 - 50	4	0	2,9
51 - 60	10	3	9,3
61 - 70	43	15	42,1
71 - 80	41	12	38,5
81 - 90	7	2	6,5
älter	1	0	0,7
Gesamt : 138	106	32	100,0

Bei Behandlungsbeginn betrug das Durchschnittsalter der Patienten 69,3 Jahre, wobei die Männer mit 68,7 Jahren etwas mehr als 1 Jahr jünger waren als die Frauen (70 Jahre). Der jüngste Patient war 40 Jahre alt, der älteste 93 Jahre. Als repräsentative Kennzahl der Verteilung auf das Lebensjahr, in dem die Erkrankung auftrat, ergab sich ein Medianwert (X_M) von 70 Jahren. Über 97 % der Fälle war älter als 50 Jahre. 87 % älter als 60 Jahre und 45 % der Patienten hatten das 70. Lebensjahr schon vollendet.

Die Verteilung hinsichtlich der Geschlechter zeigte in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren (MOSTOFI 1956, MILLER 1969, DELATTE 1971) (148, 143, 51) ein Übergewicht bei den männlichen Patienten (76,8 %), die Frauen stellten einen Anteil von 23,2 %, was einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 3,31 : 1 entspricht (s. Tabelle 1 S. 3).

Abb. 3 : Histogramm



10.2 Symptomatik

Bei 72,5 % der Patienten war die schmerzlose Makrohämaturie das Hauptsymptom, welches zur Einweisung in die Klinik führte, 16 % klagten über häufigen Harndrang und 7,5 % über Schmerzen beim Wasserlassen. Als weitere Symptome traten Harnverhalten, Schmerzen in der Leistengegend, Gewichtsverlust und eine Verminderung der Leistungsfähigkeit auf. Miktionsbeschwerden, die als Frühsymptom 4 - 5 Jahre vor der ersten Makrohämaturie gedeutet werden können, wurden von 6 Patienten angegeben.

Bei 6 asymptomatischen Patienten wurde die Diagnose bei der Kontrollzystoskopie gestellt (5 Patienten mit einer Papillom-Anamnese, 1 Patient war vor 3 Jahren wegen eines Nierenbeckenkarzinoms operiert worden : Zustand nach Ureteronephrektomie), in einem Falle handelte es sich um einen Zufallsbefund bei bekanntem Steinleiden.

Tabelle 10 : Latenzzeit zwischen erstem Symptom u. Diagnosestellung

<u>Zeit</u>	<u>Anzahl der Pat.</u>	<u>%</u>
0 - 30 Tage	46	33,4
3 Monate)	31	22,5)
6 Monate)	31	22,5) 50 %
1 Jahr)	7	5,0)
3 Jahre	8	5,3
> 3 Jahre	3	2,3
bei Kontrolle	7	5,0
nicht beschrieben	5	4,0
	138	100,0

Bei einem Drittel der Patienten erfolgte die Aufnahme in den ersten 4 Wochen nach einer Makrohämaturie. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß es sich bei über 35 % dieser Gruppe um eine schwere akute Blutung handelte, die eine Soforteinlieferung notwendig machte, ohne daß Frühsymptome erfaßt wurden. Die Häufigkeit bei einer Latenzzeit von einem Monat bis zu 3 Jahren und länger ist aus der Tabelle 11 zu entnehmen. Neben den beschriebenen Symptomen war in der Anamnese von 23 Patienten (16,6 %) ein einmaliges oder rezidivierendes Papillomleiden bekannt. Dabei traten karzinomatöse Veränderungen am häufigsten in den ersten 2 Jahren nach der Papillombehandlung auf.

Tabelle 11 : Latenzzeit zwischen Papillom- und Karzinomentstehung

Zeit in Jahren	0 - 2	3 - 6	6 - 12	länger
Anzahl d. Pat. (23)	12	3	7	1

Die geringe Anzahl der Patienten läßt jedoch keine Aussage über eine Gesetzmäßigkeit zu.

So erkrankte ein Patient innerhalb von 30 Jahren 12-mal an einem Papillom.

Weitere schwere Leiden urologischer und allgemeinmedizinischer Art fanden sich mit abnehmender Häufigkeit : Diabetes mellitus (15), Ulcus ventriculi (3), chronische Zystitis (3), Apoplex (3), chronische Niereninsuffizienz (1), Lungen-Tbc und Morbus Paget (1). Bei 7 Fällen trat das Blasen-neoplasma als Zweitkarzinom nach Prostata-Ca. (4), Nierenbecken-Ca. (1), Penis-Ca. (1) und Mamma-Ca. (1) auf.

10.3 Diagnostik

Lokalisation

Die Lokalisation der Geschwülste wurde bei 135 Patienten durch die Zystoskopie ermittelt. 3 Patienten konnten wegen eines äußerst schlechten Allgemeinzustandes nicht endoskopisch untersucht werden. Es handelt sich bei den 135 Patienten in 83,3 % um Einzel-tumoren, 16,7 % der Fälle wiesen ein multilokuläres Wachstum auf.

Tabelle 12 : Anzahl der Tumoren/Pat.

	<u>1 Tumor</u>	<u>2 Tumoren</u>	<u>3 Tumoren</u>	<u>multiple</u>
Pat.	115	10	4	9
(%)	83,3	7,3	2,9	6,5

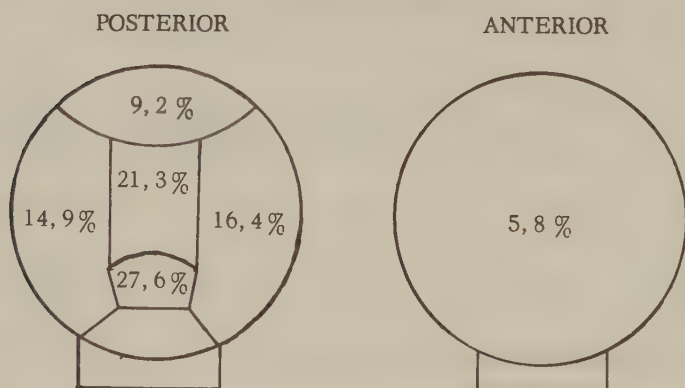
Tabelle 13 : Lokalisation der Blasentumoren

Diese Tabelle beinhaltet auch Tumoren, die mehrere Blasenabschnitte befallen hatten, ausgenommen 4 Fälle, in denen die gesamte Blase mit Karzinommassen ausgefüllt war.

<u>Blasenabschnitt</u>	<u>Häufigkeit</u>	<u>in %</u>
Vorderwand	11	5,8
Boden, Hals, Trigonum	52	27,6
Hinterwand	40	21,3
re. Seitenwand	28	14,9
li. Seitenwand	31	16,4
Blasendach	17	9,2
Ausgang	9	4,8

Die am häufigsten betroffenen Blasenabschnitte waren das Trigonum mit seiner Umgebung und die Seitenwände (27, 6 bzw. 31, 3 %), dann folgten die Hinterwand mit 21, 3 %, das Blasendach (9, 2 %), die Vorderwand (5, 8 %) und der Ausgang (4, 8 %).

Abb. 4 : Schematische Darstellung der Tumörlokalisierung und ihre Häufigkeit (modifiziert nach MOSTOFI 1965)



Wie aus dieser Abbildung hervorgeht, ergab eine genaue Aufschlüsselung der Gruppe "Boden, Trigonum" ein Tumorstadium in unmittelbarer Nähe der Ostien bei 30 Fällen. Dabei war das linke Ostium 15-mal, das rechte Ostium 12-mal betroffen .

Im routinemäßig durchgeführten Infusionsurogramm zeigten von 138 Patienten 37 Patienten (26, 8 %) pathologische Veränderungen der Nieren und Ureteren im Sinne von einer Harnabflußbehinderung infolge des fortgeschrittenen Tumorstadiums. Tumorbedingte Füllungsdefekte der Blase im Infusionsurogramm zeigten sich bei 44 von 138 Patienten (32 %).

Tabelle 14 : Tumorbedingte Veränderungen im Infusionsurogramm

<u>Patholog. Befund</u>	<u>Anzahl d. Patienten</u>
Stauungsniere rechts	7
Stauungsniere links	8
Stauungsniere rechts und links	6
Stumme Niere rechts	7
Stumme Niere links	5
Stumme Niere li., Stauungsniere re.	1
Stumme Niere re., Schrumpfnieren li.	1
Schrumpfnieren rechts und links	1
Schrumpfnieren rechts	1
	37

10.4 Makroskopisch- und histologisch-pathologische Befunde

Als Hauptwuchsformen wurden die solide (40) und die papilläre (61) Form sowie Mischtypen aus beiden (14) beschrieben, 2 polypös, 2 ulzerös und 6 Geschwülste waren stark nekrotisierend. 12 Tumoren waren nicht näher in ihrem Aussehen beschrieben.

Die histologische Diagnose wurde grundsätzlich nach mehreren Biopsien aus dem Tumor, der Umgebung und den tieferen Schichten der Blasenmuskulatur durch transurethrale Resektion (TUR) gestellt. In allen Fällen wurde die Verdachtsdiagnose bestätigt. Vorherrschend war das Karzinom vom papillären Typ (50,0 %), solide Formationen zeigten 15 Tumoren, Plattenepithelmetaplasien. 8,3 % der Tumoren wiesen teils adenoide, teils solide

Strukturen auf, und 4 Geschwülste wurden als anaplastisch eingestuft. Eine Einteilung nach dem Grad der Entdifferenzierung im Sinne von BRODERS (32), dem ohnehin keine wesentliche klinische Bedeutung zukommt, wurde nicht getroffen.

Als seltene Erscheinung in der Harnblase wurde bei der histologischen Untersuchung ein kindsfaustgroßes, malignes Angioendotheliom, das bei der Zystoskopie als solider Tumor imponierte, gefunden und ein maligner Misch tumor nach ZOLLINGER, der als teilweise papilläres Neoplasma adenomatöse, mesenchymal-sarkomatöse Strukturen enthielt.

Tabelle 15 : Histologische Befunde

<u>Tumortyp</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Häufigkeit in (%)</u>
papillär	69	50
Typ nicht beschrieben	33	23,9
solide	15	10,9
Plattenepithel	8	5,8
anaplastisch	4	2,9
adenoid, solide	3	2,2
Ca-Blase u. -Prostata	4	2,9
seltene Tumoren	2	1,4
	138	100,0

10.5 Befunde bei der selektiven Beckenangiographie

Zusätzlich zu den klassischen Diagnosemitteln haben wir bei 34 Patienten selektive Beckenangiographien zur Diagnostik eingesetzt.

Über die Treffsicherheit der Arteriographie bei der Tumorklassifizierung können wir aufgrund fehlender, genauer postmortalen Untersuchungen nur allgemein bestätigen, daß die Rate positiver Befunde mit Fortschreiten des Tumorstadiums zunimmt.

Tabelle 16 : Klinisches Stadium und arteriographischer Befund bei 34 Patienten

Stadium	positiver Befund	fraglicher Befund	negativer röntgenol. Befund
A	1	1	4
B ₁	6	0	1
B ₂	9	1	1
C	8	0	0
D	2	0	0
	26	2	6

10.6 Lymphographische Metastasendiagnostik

Die lymphographische Metastasendiagnostik bei 53 Patienten zeigte in 23 Fällen Veränderungen, die den Verdacht auf eine Metastasierung aufkommen ließen, bei 9 Patienten war der Befund fraglich,

21 Lymphogramme gaben keine Hinweise für typische metastasenbedingte Veränderungen der Lymphknoten.

Die Verteilung der Lymphknoten auf die verschiedenen Gruppen ist aus der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17 : Lokalisation pathologischer Lymphknoten im Lymphangiogramm

Iliacal	9
Iliacal, paraaortal	6
Iliacal, paralumbal	3
Paraaortal	2
Inguinal und andere	2
Inguinal	1

Tabelle 18 : Klinisches Stadium und Lymphographiebefunde bei 53 Patienten

Klinisches Stadium	positiver Lymphographiebefund	Fraglich positiv/ohne Befund
A	0	8
B ₁	2	13
B ₂	10	7
C	5	2
D	6	0
Lymphographien : 53	23 (43 %)	30 (57 %)

Obwohl die Beurteilung der Lymphknoten beeinflußt wird durch vor allem nicht maligne Prozesse, wie Formvarianten und besonders entzündliche Veränderungen nach der TUR, scheint der positive Befund für einen Teil der Patienten auf eine schlechtere Prognose hinzuweisen. Der Anteil der Patienten mit positiven Lymphknoten, der innerhalb des ersten Jahres verstarb, war deutlich höher als bei Patienten, die fragliche oder negative lymphographische Bilder aufwiesen. Die nachfolgende Abbildung (Abb. 4) bezieht sich auf die Überlebens- bzw. Sterberate innerhalb oder nach dem ersten Untersuchungsjahr. Bei 4 der 53 Fälle war der Beobachtungszeitraum für eine Aussage zu kurz. Es handelte sich um 2 positive und 2 negative Befunde.

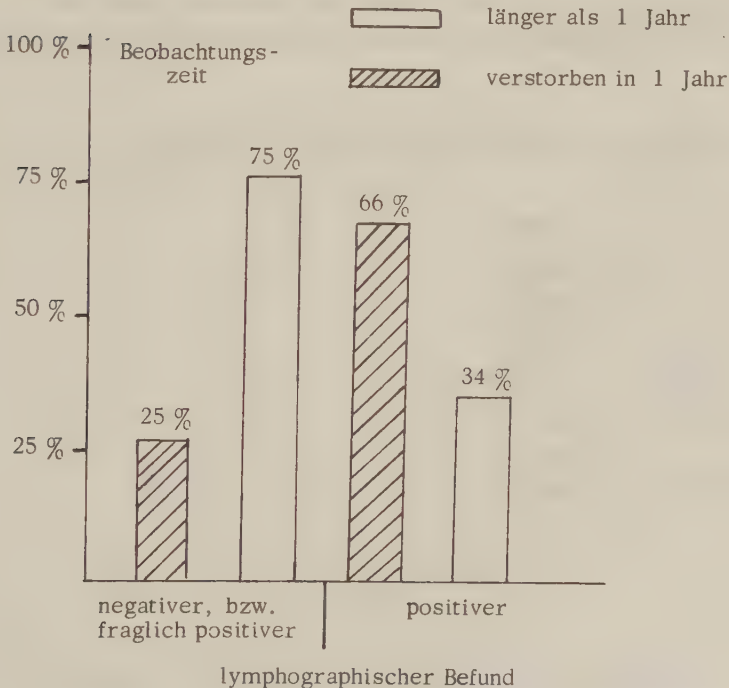


Abb. 5 : Vergleich positiver und negativer bzw. fraglich positiver lymphographischer Befunde mit der Überlebens- bzw. Sterberate

10.6 Organmetastasen : Klinische und autoptische Befunde

Bei der klinischen Metastasensuche zeigte sich die Röntgenaufnahme der Lungen verglichen mit dem Sektionsbefund am verlässlichsten. Von 10 autoptisch festgestellten Lungenmetastasen wurden 7 bei der Routineröntgenkontrolle der Lungen beschrieben.

Die Leberszintigraphie brachte nur in 1 von 10 Fällen eine Übereinstimmung mit dem postmortalen Untersuchungsbefund. Insgesamt belief sich die Rate hämatogen gestreuter Metastasen im klinischen Krankengut auf 12 % (einschl. der Fälle, bei denen wegen des schlechten Allgemeinzustandes oder aus anderen Gründen auf eine eingreifendere Diagnostik verzichtet werden mußte).

Im Sektionsgut traten bei 18 von 26 seziierten Fällen, d. h. in 70 % der Fälle, Metastasen in einem oder mehreren Organen auf.

Tabelle 19 : Lokalisation hämatogener Metastasen

Lunge	10 (7)
Leber	10 (1)
Knochen	5 (1)
Prostata	(4)
Nebennieren	4 (0)
Haut	(2)
Penis	1
Milz	(1)
Hirn	1

() = auch klinischer Verdacht

Es erscheint bemerkenswert, daß von den 8 Fällen ohne klinisch nachweisbare Metastasierung in Organe 6 Patienten Tumoren der tiefinfiltrierenden Stadien aufwiesen (B_2 = 2 Fälle; C = 1 Fall; D = 3 Fälle).

10.7 Stadieneinteilung

Die Klassifizierung der Tumoren erfolgte nach dem von JEWETT, MARSHALL und WHITMORE vorgeschlagenen Schema. Grundlage der Stadieneinteilung waren :

1. bimanuelle Palpation in Narkose,
2. histologischer Befund mehrerer aus der Tumorbasis und Umgebung entnommener Exzidate (TUR),
3. Zystoskopie,
4. routinemäßig bei jedem Patienten durchgeführten Infusionsurogramm.

Die Verteilung der Tumorstadien auf das Krankengut ist der nachfolgenden Abbildung zu entnehmen :

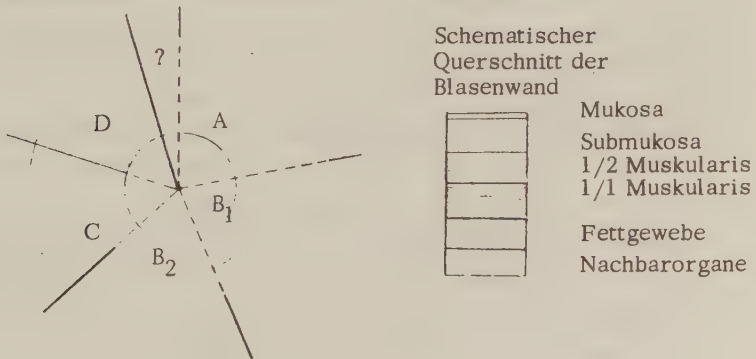


Abb. 6 : Verteilung der Tumorstadien auf das Krankengut

Tabelle 20 : Stadien nach Häufigkeit

	Stadium	Anz. d. Pat.	(%)
oberflächlich	A	30	21,9
	B ₁	31	22,4
tief- infiltrierend	B ₂	33	23,9
	C	21	15,2
metastasierend	D	19	13,7
unklar		4	2,9

10.8 Therapie

Die folgenden Beobachtungen beziehen sich auf 138 Patienten, die in den Jahren 1969 - 1972 in unserer Klinik behandelt wurden. Dabei wurden folgende therapeutische Methoden angewendet :

Die häufigste chirurgische Maßnahme war die transurethrale Resektion (82 %). Bei 57 von 113 Patienten wurde sie kombiniert mit einer 5-Fluoruracil-Infusionsbehandlung und der Tele-Kobalt-60-Nachbestrahlung. Bei 4 Patienten schloß die endoskopische Operation die Entfernung eines Prostata-Adenoms mit ein. Ein Patient lehnte jeden chirurgischen Eingriff ab und wurde nur bestrahlt und mit dem Cytostatikum (5-FU) behandelt.

Bei den weiteren Fällen haben wir wegen der zweifelhaften Wirksamkeit von 5-FU auf eine cytostatische Behandlung verzichtet

und uns auf die TUR in Verbindung mit der Röntgenbestrahlung mit ^{60}Co (42 Patienten = 30 %) beschränkt. Bei 14 Patienten wurde wegen des hohen Lebensalters oder des schlechten Allgemeinzustandes von der ^{60}Co -Bestrahlung abgesehen.

15 Patienten konnten nur palliativ behandelt werden : Schmerzausschaltung mit Analgetika und Spasmolytika, täglich mehrmalige Blasenspülungen mit Trypure novo und einem Zusatz von 10 ml Novokain über einen Blasendauerkatheter; Bluttransfusionen bei starken Makrohämaturien und Infusionstherapie bei Elektrolytstörungen.

Bei 4 Patienten wurden ein- oder beidseitige Nierenfisteln angelegt, 2 Patienten wurden lediglich bestrahlt.

Offene chirurgische Verfahren wurden nur bei 9 von 138 Patienten angewendet. Dabei handelte es sich um 4 Cystektomien mit nachfolgender Harnleiterdarmimplantation nach COFFEY (2 Fälle) bzw. LEADBETTER (2 Fälle) und 1 Sectio alta, die zur Entfernung eines hühnereigroßen Blasensteines und zur Abtragung eines massiven Tumors (250 g) durchgeführt wurde.

Bei 4 Patienten konnte der Tumor im Bereich des Blasendaches durch eine Blasenwandresektion entfernt werden. Ein Patient lehnte jede Form der chirurgischen und konservativen Behandlung ab.

Die Therapiemethoden sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt :

Tabelle 21 : Therapiemethoden

Methode	Zahl d. Patienten	(%)
TUR, Tele-Kobalt,	52	37,72
5-FU + TUR-Prostata	4	2,90
Tele-Kobalt, 5-FU	1	0,72
TUR, Tele-Kobalt,	40	29,00
+ TUR-Prostata	1	0,72
+ Ureter cutaneus	1	0,72
Inoperabel (Schmerzbe- kämpfung, Nierenfistel)	13	9,45
Tele-Kobalt-Bestrahlung	2	1,40
T U R	14	10,15
Cystektomie mit Harnleiter- darmanastomose nach COFFEY u. LEADBETTER	4	2,90
Sectio alta	1	0,72
Blasenwandresektion	4	2,90
Therapie abgelehnt	1	0,72
	138 Pat.	100,00 %

10.9 Komplikationen

Die höchste Rate therapiebedingter Komplikationen war auf die toxischen Nebenwirkungen des 5-Fluoruracil zurückzuführen. Dabei waren die Unverträglichkeitsreaktionen individuell verschieden und nicht mit der applizierten Gesamtdosis zu korrelieren. Die größte applizierte Dosis betrug 23 g 5-FU, die niedrigste 5,0 g, als durchschnittliche Gesamtdosis des Cytostatikums ergab sich bei 57 Patienten eine Dosis von 14,4 g.

Als früheste Zeichen einer Unverträglichkeit traten Störungen der Funktion des Gastrointestinaltraktes auf wie Durchfälle, Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen. Eine Suppression des blutbildenden Systems, teilweise begleitet von schweren blutigen Durchfällen, führte bei 10 Patienten (19 %) zum Absetzen des Medikamentes. Zwei Patienten klagten über starke pektanginöse Beschwerden, bei einem Patienten kam es zu einem toxischen bzw. infektiösen Leberschaden. Todesfälle infolge der cytostatischen Therapie wurden nicht beobachtet.

Tabelle 22 : Nebenwirkungen von 5-Fluoruracil bei 57 Patienten

<u>Nebenwirkungen</u>	<u>Anz. d. Pat.</u>	<u>(%)</u>
Leukozytopenie, Thrombozytopenie u. Retikulozytenanstieg	9 1	19,2
Diarrhoe Übelkeit, Erbrechen	12 6	31,6
Stomatitis andere	1 3	7,0

Ohne Komplikationen vertrugen 42,2 % der kombiniert behandelten Patienten das Cytostatikum.

Von den 114 transurethral operierten Patienten verstarb eine Patientin (84 Jahre alt) 2 Wochen nach dem Eingriff an einer beidseitigen Pneumonie. Die Operationsmortalität lag bei Berücksichtigung dieses Falles bei 0,73 %, in bezug auf die Anzahl der Eingriffe sogar noch niedriger. Insgesamt wurden 215 transurethrale Resektionen durchgeführt (durchschnittliche Operationsfrequenz pro Patient, Nachresektionen und Rezidivbehandlung inbegriffen : 1,54).

Die Operationsmortalität, bezogen auf die Zahl der Operationen (215) bei 114 Patienten, betrug 0,47 %.

Tabelle 23 : Frequenz der TUR

<u>Anzahl TUR/Pat.</u>	<u>Pat.</u>	<u>Gesamt. TUR</u>
1	41	41
2	53	106
3	14	42
4	4	16
5	2	10
	<u>114 Pat.</u>	<u>215 TUR</u>

Nicht tödlich verlaufende Zwischenfälle traten bei 3 Patienten (2,7 %) auf. In 2 Fällen kam es zur Perforation der Blasenwand, eine Patientin erlitt während der Narkose einen Herzstillstand, konnte jedoch sofort erfolgreich reanimiert werden.

Als Folgeerscheinungen der Tele-Kobalt-60-Strahlentherapie stellten sich bei 13 % der Patienten eine schwere Strahlenzystitis und bei 6 % eine beginnende Schrumpfblass ein.

Die 9 offen operierten Patienten überstanden die Eingriffe ohne größere Komplikationen und ohne Operationsmortalität. In einem Fall kam es 2 Jahre nach der Blasenwandresektion zur Entartung an der Narbe der suprapubischen Blasenfistel; ein weiterer Patient mußte wegen einer Pyelonephritis nach der Cystektomie und rezidivierender histologisch benigner Dickdarmpolypen mehrmals stationär aufgenommen werden. Bei dem gleichen Patienten wurde 4 Jahre post operationem der rechte Ureter reimplantiert und das linke Ureterostium wegen einer beginnenden Stenosierung geschlitzt.

11.0 Behandlungsergebnisse

=====

Der Erfolg einer Karzinomtherapie wird im allgemeinen gemessen an der 3- und 5-Jahresüberlebenszeit. Wir können dieser Forderung nicht in allen Fällen nachkommen, glauben aber dennoch, eine Aussage machen zu können über den Wert unserer Therapie, die in der TUR, der Radiatio und/oder 5-FU-Behandlung bestand.

Die Angaben in der folgenden Tabelle geben einen Überblick über den Anteil lebender bzw. verstorbener Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 0 bis 36 Monaten und länger :

Das Schicksal der offen operierten Patienten läßt sich wie folgt beschreiben :

- a) Cystektomie : Von den 4 cystektomierten Patienten leben 3 Patienten nach 15 Monaten, 8 Monaten bzw. ein Patient lebt bereits seit 7 Jahren. Ein Patient verstarb 3 Jahre nach dem Eingriff, der wegen eines Tumorrezidivs und einer Schrumpfblassendurchgeföhrung im zentralen Herz-Kreislaufversagen.
- b) Blasenwandresektion : Die blasenwandresezierten 4 Patienten leben nach 10, 36 bzw. 48 Monaten, während ein Patient nach 12 Monaten an einer Tumorkachexie verstarb. Ein Patient kam 2 Monate nach der Sectio alta ad exitum.

Ein Patient lehnte jede Form der Therapie ab und verstarb innerhalb der ersten 12 Monate nach der Einweisung.

Aus dem Vergleich der Zahl kombiniert radiologisch (^{60}Co), chirurgisch (TUR) und cytostatisch behandelter Patienten mit der Zahl der nur vorbestrahlten und resezierten Patienten läßt sich bei unserem Krankengut **keine** Beeinflussung der Überlebenszeit durch die zusätzliche 5-Fluoruracil-Medikation ableiten.

In der folgenden Abbildung sind die Überlebensrate beider Therapiegruppen (30 Pat. TUR, ^{60}Co , 5-FU; 21 Pat. TUR, ^{60}Co) dargestellt :

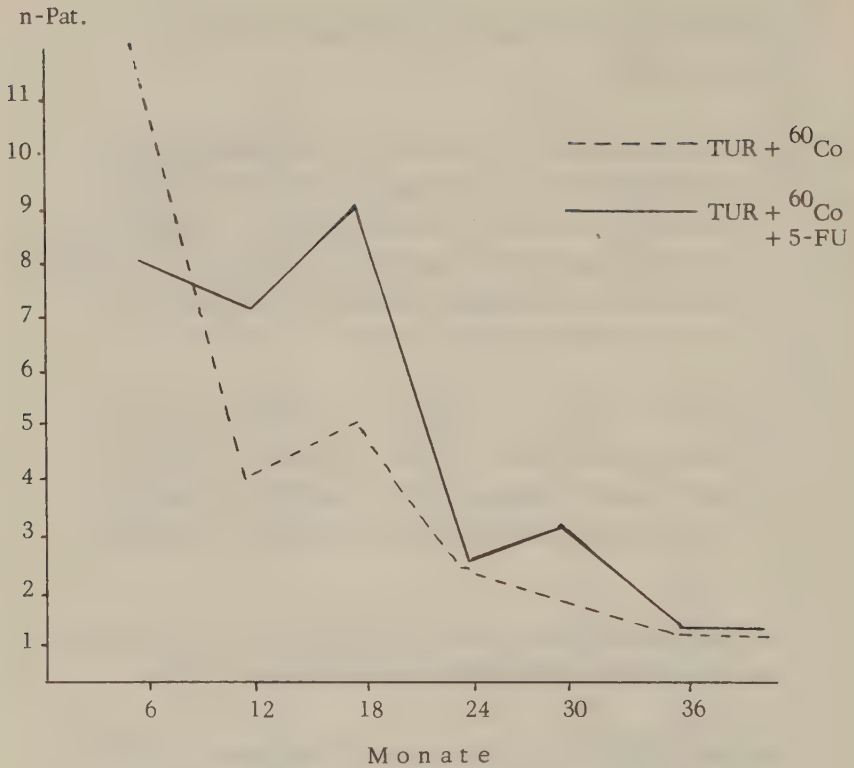


Abb. 7 : Therapie und Überlebenszeit in Monaten
bei 71 verstorbenen Patienten

Bezogen auf das gesamte Krankengut betrug die Sterberate innerhalb einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 2 Jahren für das Stadium A und B₁ 23 % von 61 Patienten, für das Stadium B₂ 54,5 % (von 33 Patienten), für das Stadium C 71 % (von 33 Patienten) und für das Stadium D 100 % (19 Patienten).

Alle Patienten, deren Tumor nicht hinreichend klassifiziert wurde (4 Fälle), verstarben innerhalb der Beobachtungszeit von weniger als 12 Monaten.

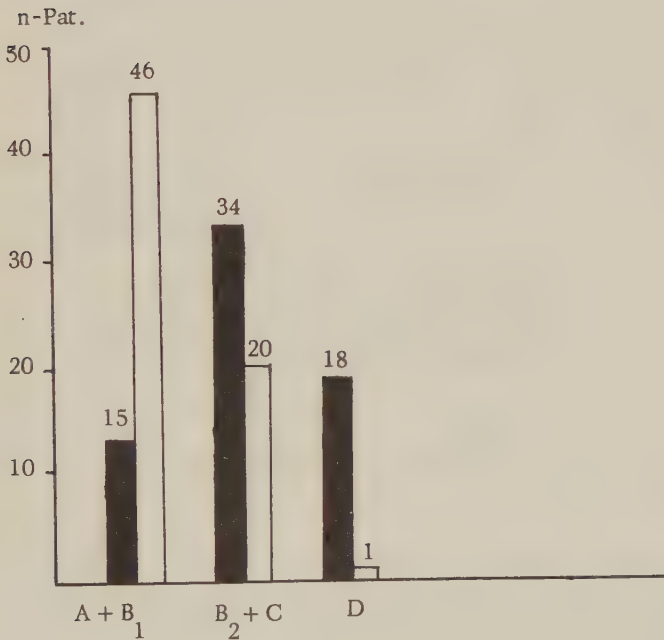


Abb. 8 : Anteil Überlebender und Verstorbenen an den Stadien A - D

Die Überlebensrate sank mit fortgeschrittenem Stadium steil ab. So lebten z. B. 2 Jahre nach der ersten Behandlung nur noch 27 % der Patienten mit oberflächlichem Tumorwachstum (Stadium A + B₁), die entsprechenden Zahlen für die Stadien B₂ + C und das Stadium D lauten 2,9 % bzw. 0 %.

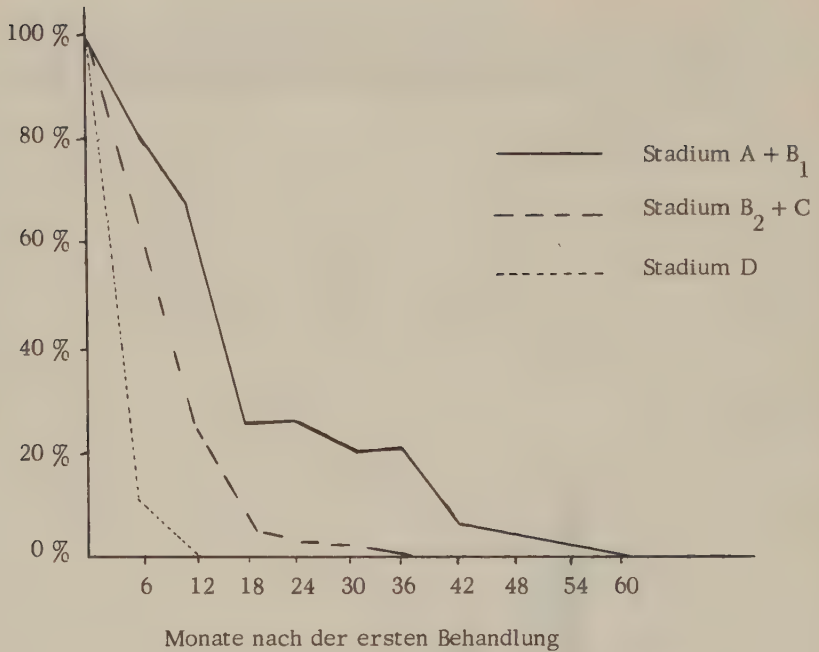


Abb. 9 : Stadien und Sterberate bzw. Überlebenszeit

Die relativ hohe Sterberate bei den oberflächlichen Stadien führen wir auf die Altersstruktur dieser Gruppe zurück. Das Durchschnittsalter dieser 15 Patienten betrug 73 Jahre, der Tod wurde fast ausschließlich durch geriatrische Erkrankungen verursacht.

11.1 Rezidivhäufigkeit

Bei 128 Patienten wurden die Rezidivhäufigkeit, die Latenzzeit zwischen der ersten Erkrankung und dem Neuauftreten eines Tumors und ihre Abhängigkeit von der

Therapie untersucht. 10 Fälle mußten wegen einer zu kurzen Beobachtungsdauer aus der Statistik ausgeschlossen werden. Nachresezierte Patienten, bei denen der Tumor nicht in der ersten Sitzung vollständig entfernt werden konnte, wurden nicht als Rezidive aufgeführt.

Die Rezidivrate betrug 22 % und bezieht sich auf 17 Patienten, die kombiniert chirurgisch, radiologisch und chemotherapeutisch behandelt wurden und 10 Patienten, die bestrahlt (^{60}Co) und trans-urethral reseziert (TUR) wurden. Am häufigsten traten Rezidive innerhalb eines Jahres nach der Behandlung auf. Eine Beeinflussung der Rezidivhäufigkeit durch das Cytostatikum 5-Fluoruracil ließ sich nicht feststellen.

Tabelle 26 : Stadium, Therapie und Rezidive

Stadium	Rezidive	TUR + 5-FU + ^{60}Co	TUR + ^{60}Co
A	7	4	3
B ₁	9	4	5
B ₂	9	8	1
C	2	1	1
D	-	-	-
	27	17	10

Das bevorzugte Gebiet für die Entstehung eines Rezidives war der Blasenabschnitt, in dem die Resektion des ersten Tumors vorgenommen worden war (11 Fälle), der Blasenboden (6 Fälle) und der Blasenausgang (5 Fälle); bei 6 weiteren Rezidiven war keine spezielle Lokalisation festzustellen (Seitenwände 3 , Hinterwand 1 , Trigonum und Ostium je 1 Rezidiv).

Bei 4 Patienten war es in der Zeit zwischen der Erstbehandlung und dem Rezidiv zur hämatogenen Metastasierung gekommen.

Tabelle 27 : Latenzzeit zwischen Ersttumor, Rezidiventstehung und Häufigkeit der hämatogenen Metastasierung

Latenzzeit in Monaten	3 - 6	7 - 12	13 - 18	19 - 24 u. länger
Anzahl Pat. mit Rezidiv	10	9	3	6
Anzahl Pat. mit hämato- genen Me- tastasen	1	3	-	-

11.2 Todesursachen

Am Ende der Untersuchung waren 71 von 138 Patienten (Durchschnittsalter 70 Jahre) verstorben. In 50 % der Fälle konnte die Todesursache durch Auswerten von Sektionsprotokollen genau festgestellt werden. Bei den nicht obduzierten Patienten wurden die

Wachstationsprotokolle und Epikrisen der Kliniken, in denen die Patienten verstarben, zur Ermittlung der Todesursache herangezogen und Nachforschungen bei den Hausärzten angestellt. In einem Falle blieben die Nachforschungen ohne Ergebnis.

Als unmittelbare Folge des Tumorwachstums kamen 54 Patienten (75 %) ad exitum, bei 17 Patienten (25 %) standen geriatrische Erkrankungen im Vordergrund.

Die Todesursache "Herz-Kreislaufversagen bei bekanntem Blasenkarzinom" läßt eine genauere Differenzierung nicht zu. Beachtenswert ist die Anzahl der Patienten, die durch tumorbedingte Veränderungen der oberen Harnwege zu Tode kamen (13 Patienten = 18 %). Der Anteil der Patienten mit einem Rezidiv unterschied sich nicht auffallend von seinem Anteil am gesamten Krankengut (22 %).

Metastasen durch hämatogene Streuung können bei 17 Patienten (25 %) als Todesursache angegeben werden. Nicht zuletzt sei der Faktor "Alter und Lebenserwartung" berücksichtigt, in den alle degenerativen Prozesse eingehen, die zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes und bei der Therapiewahl und Prognose des Patienten von Bedeutung sind. Er kommt am stärksten zum Ausdruck in der Todesursachenstatistik, die nicht-tumorbedingte Veränderungen beschreibt, und erklärt zu einem großen Teil die hohe Mortalitätsrate bei Patienten, deren Tumor in einem prognostisch günstigen Stadium (A und B₁) behandelt wurde.

Tabelle 28 : Todesursachen bei 71 Patienten und ihre Häufigkeit in den verschiedenen Altersgruppen

Todesursache	Altersgruppen				Anzahl Pat.
	51-60	61-70	71-80	81-90	
Herz-Kreislaufversagen bei Tumorkachexie	2	8	9	1	20
Urämie	1	5	7	-	13
Metastasen	3	9	5	1	18
Herz-Kreislaufversagen	1	3	6	2	12
Pneumonie	-	2	2	-	4
Herzinfarkt	-	1	-	-	1
Magenkarzinom	-	1	-	-	1
Todesursache unbekannt	-	1	-	-	1
Anzahl Pat. pro Altersgruppe	13	58	53	9	
Verstorbene Pat. pro Altersgruppe	7	30	29	4	

(Nicht aufgeführt ist ein 93 Jahre alter verstorbener Patient.)

Tabelle 29 : Stadium und Todesursache (N = 71)

Todesursache	S t a d i u m			
	A + B ₁	B ₂ + C	D	unbekannt
Tumor	3	27	18	3
andere als Tumor	12	5	-	1
Zweitkarzinom	-	1	-	-
Ursache unbek.	-	1	-	-
	15	34	18	4

Bei den oberflächlichen Stadien war das Tumorwachstum in 3 von 15 Fällen (20 %) als unmittelbare Todesursache anzusehen, bei den infiltrierenden Stadien (B₂ und C) in 85 % der Fälle, und für das Stadium D ergab sich eine tumorbedingte Sterberate von 100 %.

12.0 Diskussion

Die Therapie des Blasenkarzinoms gehört auch heute noch zu den schwierigsten Problemen der modernen Medizin. Dies kommt zum Ausdruck in einer Mortalitätshäufigkeit von 3,2 % bei allen malignen Neubildungen, der ein Anteil von nur 0,5 % an den Geschwulsterkrankungen gegenübersteht (REINHARD) (163).

Unsere Untersuchung soll einen Beitrag zur Diskussion über die Diagnostik und Therapie des Blasenkarzinoms leisten.

Die Altersverteilung unseres Patientengutes wich bei einem Maximum am Ende des siebten Lebensjahrzehnts (Durchschnittsalter ca. 70 Jahre) von den Angaben anderer Autoren ab, die ein Maximum am Beginn bis Mitte des 7. Dezenniums sehen (DEAN u. ASH, MELICOW, KRETSCHMER) (50, 142, 108). Wir führen diese Tatsache auf die besondere Altersstruktur der Bürger ("Überalterung") des Landes Berlin zurück.

Die Geschlechtsverteilung unserer Patienten zeigte eine klare Prädisposition der Männer gegenüber den weiblichen Patientinnen (Männer : Frauen = 3 : 1) und steht in Übereinstimmung mit den Angaben der internationalen Literatur der nördlichen Halbkugel (WALLER, FETTER u. Mitarb., DEAN u. ASH) (195, 61, 50). MELICOW (1955) (142), MILLER u. Mitarb. (1969) (143) und BOWLES u. SILBER (1972) (26) beschreiben sogar ein 4-mal häufigeres Auftreten von Blasentumoren bei den Männern als bei den Frauen.

Kardinalsymptom war die schmerzlose, meist intermittierend auftretende Makrohämaturie, die nach den Erfahrungen verschiedener Urologen und bei unseren Untersuchungen in 70 - 90 % der Fälle beobachtet wurde. Die Latenzzeit vom Auftreten der ersten

Symptome bis zur Diagnose betrug bei 50 % unserer Patienten bis zu einem Jahr und deckt sich mit den Angaben, die JEWETT (1946) (89) schon vor 29 Jahren machte. Diese Tatsache verdeutlicht erneut die Notwendigkeit einer umfassenden Aufklärung der Bevölkerung und der Ärzteschaft über die schicksalhafte Bedeutung dieses Symptoms (MALTRY) (121), das eine sofortige Klärung erfordert.

Drei Monate nach seinem ersten Auftreten ist mit dem Vordringen des Tumors in die tieferen Schichten der Blasenwand zu rechnen und die potentielle Heilbarkeit stark herabgesetzt (JEWETT u. STRONG 1946) (89).

Die diagnostischen Befunde geben Anlaß, die Bedeutung des Infusionsurogrammes für die Stadieneinteilung und Prognose des Patienten, wie sie auch von BOWLES u. SILBER (26) beschrieben werden, zu betonen. Sie rechtfertigen die Aufnahme dieser Untersuchungsmethode in den Minimalkatalog der WHO zur Klassifikation von Blasentumoren, die schon 1973 von NAGEL (151) gefordert wurde. Nach den Untersuchungen von BLACKARD (17) läßt eine tumorbedingte Abflußbehinderung auf eine Geschwulst schließen, die mindestens in das Stadium B₁ einzuordnen ist.

Bei unseren Untersuchungen fanden wir in 34 von 138 Fällen Ureterobstruktion durch den Tumor (27 %), LANG (111) beschreibt eine Rate von 18 % pathologischer Harnabflußverhältnisse bei der Analyse von 634 Urogrammen. Weitere Hinweise auf das Vorhandensein eines Blasentumors durch das Infusionsurogramm ergaben sich durch eine pathologische Veränderung des Blasenschattens bei 44 Patienten (32 %).

Die selektive Beckenangiographie hatte für die Stadieneinteilung der Tumoren unserer Patienten nicht die Bedeutung, die ihr von

anderen Autoren gegeben wird (LANG, KELÂMI u. TAENZER), da die Interpretation der Röntgenbilder nach unseren Erfahrungen schwierig ist. Häufigste Ursachen für Fehldeutungen sind entzündliche Veränderungen und gutartige Tumoren, da beide angiologische Malignitätskriterien vortäuschen können (KELÂMI u. TAENZER) (101). Zudem ist die Methode bei Tumoren des Stadiums B₁ auch mit einer Fehlerquote von 20 % behaftet, d. h. in den Fällen, in denen sie eine Bereicherung der diagnostischen Mittel darstellen könnte. MARSHALL u. WHITMORE (1962) (197) klassifizierten 80 % der Tumoren korrekt mit Hilfe der klassischen Diagnosemittel. Ursachen für die Fehldeutungen sind in der Wachstumsform einiger zapfenartig vordringender Tumoren und in der diagnostisch schwierig zu erfassenden frühen lymphatischen Metastasierung zu finden (JEWETT 1960, BAKER 1968) (91, 9).

Wir können aufgrund unserer Ergebnisse bei der selektiven Beckenangiographie die kritische Beurteilung der Methode durch MAYOR (1969) (133) bestätigen und haben aus den oben genannten Gründen auf eine routinemäßige Anwendung der Angiographie zur Klassifizierung von Blasen Tumoren verzichtet, nachdem eigene Erfahrungen die Ansicht von MAYOR bestätigt hatten.

Die lymphographische Metastasendiagnostik scheint trotz der Einschränkungen, die sie durch entzündliche Veränderungen, die maligne Kriterien vortäuschen können und die Nichtdarstellung der ersten Lymphknotenstation juxtavesikal, erfährt, für zumindest einen Teil der Patienten von prognostischer Bedeutung zu sein (LIEBSCHER) (117). Bei unseren Untersuchungen war die Sterberate innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnosestellung bei Patienten mit deutlich positivem lymphographischen Befund doppelt so groß verglichen mit den Patienten, bei denen die Lymphogramme fraglich positiv oder negativ waren.

Eine weitere Hilfe kann die Lymphographie bei der präoperativen Diagnostik bieten. Bei eindeutigem Befall der Lymphknoten kann sie einem Patienten einen größeren Eingriff, wie z. B. die Cystektomie, ersparen (MAYOR).

Die Häufigkeit hämatogener Metastasen lag klinisch bei 12 % und autoptisch bei 70 % und damit innerhalb der Durchschnittswerte, die auch von FETTER angegeben wurden (klinisch : 14 % und autoptisch : 30 - 70 %). Dabei ist bei unseren Untersuchungen zu berücksichtigen, daß es sich bei den autoptischen Befunden um Routinesektionen handelte, die nicht alle mikroskopischen Metastasen erfassen.

Hauptsächlich betroffen von den hämatogenen Metastasen sind von den parenchymatösen Organen die Lunge, die Leber und das Skelettsystem, wie auch die pathologischen Untersuchungen von FETTER u. Mitarb., COLSTON u. LEADBETTER und der "Carcinoma Registry of the American Urological Ass." zeigen.

Als diagnostisches Mittel zur Auffindung von Fernmetastasen in der klinischen Praxis zeigte sich die Röntgen-Thorax-Aufnahme als am verlässlichsten. In 7 von 10 Fällen stimmte der klinische Verdacht mit dem postmortalen Untersuchungsergebnis überein, im Gegensatz zur Leberdiagnostik (Szintigraphie), bei der die Treffsicherheit bei 1 von 10 Fällen lag.

Bei der Zystoskopie konnten wir ähnliche Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich der Lokalisation der Blasentumoren feststellen, wie sie auch von KRETSCHMER, MOSTOFI und DELATTE beschrieben wurden. Hauptentstehungsorte für die Karzinome waren mit abnehmender Häufigkeit die Seitenwände, das Trigonum und die Hinterwand, während die Vorderwand, das Blasendach und der Blasenhalss nach unseren Untersuchungen und den Angaben oben genannter Autoren nur in 5 - 8 % der Fälle betroffen sind. Die Gründe für ein derartiges

Verhalten der Blasentumoren sieht MOSTOFI in der geringeren physiologischen Aktivität der zuletzt genannten Bezirke.

Ein Vergleich der histologisch-pathologischen Befunde der durch die TUR aus den tumorösen Bezirken entnommenen Biopsien mit den Angaben der Literatur erschien uns bei der Fülle verschiedener Nomenklaturen sehr problematisch zu sein. Wir werden versuchen, uns in Zukunft ausschließlich an die von MOSTOFI im Auftrage der UICC der WHO vorgeschlagenen pathologischen Nomenklatur zu halten. Die Tatsache, daß bei einem Sechstel unserer Patienten (23/138) ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen einem Papillomleiden und der Karzinomentstehung nachweisbar war, kennzeichnet die Problematik histologischer Klassifizierung, die auch in der mitunter stark voneinander abweichenden Frequenz zum Ausdruck kommt (Papillome entarten nach ANDERSON in 17 - 20 %, nach MOSTOFI in 12 - 52 % und nach ZINNG u. BÜSSER 1968 in 5,9 % der Fälle), mit der das Papillom beschrieben wurde, d. h. in 3 - 40 % der Fälle nach MOSTOFI 1968 (146).

Wir halten die Diskussion über das sogenannte "gutartige Papillom" insofern für akademisch, als sich für den Patienten mit einem Übergangszell-Papillom keine andersgestaltete Behandlung, d. h. die ständige Kontrolle für 3 - 5 Jahre nach der TUR, ergibt.

Therapie, Nebenwirkungen und Behandlungsergebnisse

Im Hinblick auf die Literatur ergibt sich, daß die transurethrale Resektion (TUR) das am häufigsten angewandte chirurgische Verfahren bei der Therapie des Blasenkarzinoms (FLOCKS, MILNER, NICOLS u. MARSHALL, BARNES, MARBERGER) darstellt.

Die Indikation zur T U R muß unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten gesehen werden :

1. der kurativen Behandlung und
2. der palliativen Therapie (MAUERMAYER).

Als erfolgreich hat sich die TUR bei den Tumoren der Stadien O - B₁ erwiesen. Es werden 5-Jahresüberlebensraten von 60 - 80 % für die Stadien O und A mitgeteilt (MILNER, NICOLS u. MARSHALL, BARNES) (144, 153, 12), MARBERGER erzielte eine 5-Jahresüberlebensrate von 41 % für die Stadien O - B₁.

Die Behandlungsergebnisse, die wir mit der kombinierten chirurgischen (TUR) und radiologischen Therapie (⁶⁰Co-Bestrahlung) erreichen konnten, liegen nach einer Beobachtungszeit von 2 - 3 Jahren bei 70 % (42 von 61 Fällen) bei den oberflächlichen Tumoren (A - B₁), 37 von 54 Patienten mit Tumoren der Stadien B₂ - C verstarben innerhalb von 2 Jahren (68 %), kein Patient des Stadiums D überlebte das erste postoperative Jahr.

Die Operationsmortalität lag bei unseren Patienten unter 0,5 %, MARBERGER gibt eine Rate von 1,53 % an. Diese Zahlen verdeutlichen erneut, wie schonend die TUR als Methode ist, wenn man berücksichtigt, daß das Durchschnittsalter der Patienten 70 Jahre betrug.

Die Ergänzung der chirurgischen und radiologischen Behandlung durch das Cytostatikum 5-Fluoruracil hat die Prognose unserer Patienten nicht entscheidend verbessern können. Es traten Nebenwirkungen wie die Depression des Knochenmarks, Diarrhoe, Nausea, Stomatitis, die auch bei ALMSTEDT u. Mitarb. und DEREN u. WILSON (6, 52) in ähnlicher Frequenz beschrieben werden.

Die positiven Erfahrungen, die andere Autoren mit dem Cytostatikum 5-Fluoruracil machten, es wird eine Rate totaler Tumorregression von 23 - 29 % beobachtet (DEREN u. WILSON, STEIN u. KAUFMAN,

ALMSTEDT u. Mitarb. und MACALUSO), konnten bei unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Wir haben seit der Veröffentlichung der CANCER RESEARCH GROUP (PROUT) und den Untersuchungen von EDLAND u. Mitarb. , die beide keine statistisch signifikante Beeinflussung der 5-Jahresüberlebensrate nachweisen konnten, auf die weitere Anwendung des Cytostatikums verzichtet (NAGEL).

Ähnlich zurückhaltend wird die Wirkung von 5-Fluoruracil bei der Vorbehandlung des Blasenkarzinoms gegenüber der alleinigen Vorbestrahlung mit 3.000 rad, wie sie von WHITMORE u. Mitarb. vorgeschlagen wird, von RIEDEL u. Mitarb. beurteilt. Bei der histologischen Kontrolle wurde bei 14 von 39 Patienten (36 %), die kombiniert behandelt wurden, eine totale Tumorregression festgestellt; nach alleiniger Vorbestrahlung waren 6 von 19 Patienten (32 %) tumorfrei, ein statistisch signifikanter Unterschied nicht nachweisbar.

Dagegen stellte der Autor hyperplastische Schleimhautbezirke nach der Behandlung fest, denen möglicherweise eine Bedeutung als Ursprungsort für Rezidive zukommt (Zit. nach RIEDEL u. Mitarb.) und schlägt deshalb die Cystektomie zumindest in den Fällen vor, wo der Tumor auf die Blasenwand beschränkt war oder ist.

Der transurethralen Chirurgie sind bei den tief infiltrierenden Tumoren der Blase Grenzen gesetzt, die eine kurative Therapie fraglich machen, ausgenommen die Tumoren des Stadiums B₂, die zapfenartig wachsen und nach MAUERMAYER und MARBERGER auch noch transurethral operiert werden können.

MAYOR rät bei dem fortgeschrittenen Blasenkarzinom von der transurethralen Chirurgie ab und schlägt als bestes Verfahren die

BRICKER-Blase vor; die Operation wird kombiniert mit einer Bestrahlung von 6.000 rad. Bei schweren Blutungen, bei multiplen Tumoren oder einer einseitig gestauten Niere kommt die primäre totale Cystektomie mit anschließender Ureterostomia cutanea und Ligatur des Ureters auf der gestauten Seite oder die Nephrektomie in Frage. Bei Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand erscheint dem Autor die Ureterosigmoidostomie die beste Lösung zu sein (MAYOR 1973) (134).

STAEHLER u. VÖLTER befürworten die frühe Cystektomie bei Tumoren der Stadien B_1 und B_2 , wenn diese größer als ein Markstück sind und der Patient nicht älter als 65 Jahre ist.

Grundsätzlich sollte als sogenannte "beste Behandlung" der kleinste Eingriff angesehen werden, mit dem der selbst lokal fortgeschrittene Tumor - wenn möglich - radikal entfernt werden kann (NAGEL). Wir sehen in den meisten Fällen mit fortgeschrittenem Tumorwachstum wegen des häufig sehr schlechten Allgemeinzustandes der Patienten in einem radikaleren Vorgehen keine Alternative zu der TUR und der Bestrahlung.

Für die Mehrzahl der Patienten wird nach unseren Erfahrungen die Behandlung nur noch palliativ sein können, da der Tumor durch seine lokale Ausdehnung oder Metastasennachweis inoperabel ist oder die Behandlungsfolgen, wie Schrumpfblase, Strahlenzystitis oder schwere Schmerzzustände, einer Therapie bedürfen, um ihnen den Rest des Lebens erträglich zu gestalten (NAGEL). In diesen Fällen hat sich die TUR ebenfalls als hilfreich erwiesen : schichtweises Abtragen auch großer Tumormassen erhöht die Strahlensensibilität der Geschwulst, vergrößert die Blasenkapazität und lindert schmerzhaftes Blasenentenesmen (MARBERGER, NAGEL).

Als weitere palliative Maßnahmen stehen zur Verfügung :

1. TUR (+ Bestrahlung),
2. Cystektomie (+ Bestrahlung),
3. Bestrahlung,
4. supravesikale Harnableitung und
5. Schmerzausschaltung durch Spinalblockade mit Phenol oder Äthanol (NAGEL) bei den inoperablen Patienten (7 - 20 %).

Bei der Strahlentherapie hat sich die Hochvoltbestrahlung als erfolgreicher als die konventionelle Methode erwiesen (NIEMANN u. Mitarb.). Auch die interstitielle und die intrakavitäre Bestrahlung haben wegen der zum Teil starken Nebenwirkungen und des starken Dosisabfalles der Hochvoltbestrahlung Platz gemacht (BECKER).

Die alleinige Vorbestrahlung soll in 10 - 50 % der Fälle zu einer Reduktion des klinischen Tumorstadiums oder zum Verschwinden des Tumors führen (Zit. nach NAGEL).

Die zusätzliche Verwendung von Cytostatika scheint bis heute nicht den erhofften Erfolg gehabt zu haben (KLINGELHÖFER, KLEIBEL, VÖLTER u. STAEHLER). Dabei muß nach neueren Untersuchungen besonders die Wirksamkeit des Antimetaboliten 5-Fluoruracil bezweifelt werden (EDLAND u. Mitarb., PROUT, RIEDEL u. Mitarb.).

Wie die Literatur der letzten Jahre zeigt, muß der präoperativen Bestrahlung des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms größere Bedeutung beigemessen werden. WHITMORE u. Mitarb. applizierten 4 Wochen vor der Cystektomie eine Strahlendosis von 4.000 R. Bei 10 % der Patienten war kein Tumor mehr nachweisbar, 7 % der Patienten befanden sich in einem niedrigeren Tumorstadium, als vor der Radiatio angenommen worden war. Ohne daß die Mortalität

erhöht war, konnte der Autor eine Steigerung der 5-Jahresüberlebenszeit von 17 % (ohne Vorbestrahlung) auf 40 % in dieser kleinen Serie erreichen.

Ähnlich positive Erfahrungen mit der präoperativen Bestrahlung haben in der Zwischenzeit auch andere Autoren gemacht (WALLACE, PROUT, KENNY u. Mitarb., KAUFMAN, RIEDEL u. Mitarb.)(192, 160, 102, 98, 166).

Wir können aufgrund fehlender postoperativer Untersuchungen bei unseren Patienten keine exakte Aussage über den Wert der Vorbestrahlung machen, glauben jedoch ebenfalls, eine günstige Beeinflussung des Tumors beobachten zu können.

Es ist zu hoffen, daß durch weitere Kenntnisse über die Ätiologie, Pathologie und Klinik des Blasenkarzinoms die durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit von 31 % weiter gesteigert werden kann.

Bei über 70 % unserer Patienten war der Tumor mittelbar oder unmittelbar als Todesursache anzusehen, 20 % der Patienten verstarben aufgrund anderer, meist geriatrischer Erkrankungen und 15 % der Fälle an den Folgen der Therapie, was auch die Untersuchungen von KUROHARA bestätigen. (110)

Die Vielfalt der therapeutischen Versuche hinsichtlich der optimalen Behandlung des Blasenkarzinoms in der Literatur verdeutlicht erneut, welche hohen Anforderungen der Tumor, der meist im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird, an den Urologen stellt und "daß dieser Tumor im besonderen Maße eine 'multidisziplinäre' Geschwulst ist, die nur in Zusammenarbeit mit Radiologen und dem Pathologen, mit dem es keine Verständigungsschwierigkeiten geben darf, im Sinne des Patienten optimal zu behandeln ist" (NAGEL)(151).

Der unbehandelte Blasenkarzinom-Patient lebt im Mittel nicht länger als 16 Monate (PROUT u. MARSHALL, SAUER).(159, 169).

13.0 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, anhand der Literatur und anhand eigener Erfahrungen einen Einblick in die Problematik der Diagnostik und Therapie beim Harnblasenkarzinom zu geben.

Es wird ausführlich auf die Ätiologie der Erkrankung eingegangen und von den endogenen und exogenen Faktoren berichtet, die im Verdacht stehen, für seine Entstehung mitverantwortlich zu sein. Zudem wird das pathologische Verhalten des Blasenneoplasmas dargestellt und die Entwicklung der klinischen Tumorklassifizierung beschrieben. Es stellte sich heraus, daß auch moderne röntgenologische Untersuchungsmethoden wie die Angiographie der Blase und die Lymphangiographie die Treffsicherheit der Tumoreinteilung nicht wesentlich erhöhen und somit die klassischen Untersuchungsmethoden nicht ersetzen können. Bei der Durchsicht der Literatur erwies sich die T U R als die am häufigsten angewendete Methode bei der kurativen und palliativen Therapie, die Indikation zur Radikaloperation kann nach wie vor selten gestellt werden, weil aufgrund der schleichenden Symptomatik der Erkrankung ein großer Teil der Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium in die Klinik kommt, das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten einen radikalen Eingriff nicht erlaubt und die Cystektomie immer noch mit großen physischen, psychischen und soziologischen Belastungen behaftet ist, die den Eingriff nur bei einer realen Überlebenschance rechtfertigt.

14.0 Literaturverzeichnis

1. Abeshouse, B.S.,
Goldstein, A.E. Primary carcinoma in a divertikulum
of the bladder; a report of four cases
and a review of literatur.
J. Urol. 49, 534 (1943)

2. Aboul Nasr, A.L.,
Gaza Yerli, M.E.,
Fawzi, R.M.,
El-Sibai, I. Epidemiology and pathology of cancer
of the bladder in Egypt in "Symposion
on Cancer of urinary bladder"
Basel : Karger 1963

3. Alken, C.E.,
Hohenfellner, R.,
Söklund, J. Die operative Behandlung der Ge-
schwülste der Niere, des Harnleiters
und der Harnblase in : Holder, E.
Therapie maligner Tumoren, Hämö-
blastosen und Hämoblastme. Bd II,
Stuttgart : Enke 1968

4. Allen, N.G.,
Boyland, E.,
Dukes, C.E.,
Horning, E.S.,
Watson, J.G. Cancer of the urinary bladder induced
in mice with metabolites of aromatic
amines and tryptophan.
Brit. J. Cancer 11, 212 (1957)

5. Allegra, S.A.,
Broderick, P.A.,
Corvese, N.C. Cytology and histogenetic observations
in well differentiated transitional
cellcarcinoma of bladder.
J. Urol. 107, 777 (1972)

6. Almstedt, U.,
Kollwitz, A.A.,
Brosig, W.,
Grohme, S. Kombinationsbehandlung beim Blasen-
karzinom.
Verh.bericht Dtsch.Ges.Urologie,
Berlin : Springer 1969

7. Aschner, P.W. Pathology of vesical neoplasms.
J. amer.med.Assoc. 91, 1697 (1928)

8. Ash, J. E. Epithelial tumors of bladder.
J. Urol. 44, 135 (1940)

9. Baker, R. . The accuracy of clinical vs. surgical
staging.
J. amer. med. Assoc. 206, 1770 (1968)

10. Baker, R. Correlation of circumferential lymphatic spread of vesical cancer with depth of infiltration. Relation to present methods of treatment. J. Urol. 73, 681 (1955)
11. Bandhauer, K.,
Madersbacher, H. Früh- und Spätkomplikationen trans-urethraler Eingriffe. Urologe 8, 49 (1969)
12. Barnes, R. W.,
Bergman, R. T.,
Hadley, H. L.,
Love, D. Kontroll of bladder tumors by endoscopic surgery. J. Urol. 97, 864 (1967)
13. Barringer, B. S. Twenty-five years of radon treatment of cancer of the bladder. J. amer.med.Ass. 135, 616 (1947)
14. Becker, J. Strahlenbehandlung des Blasenkarzinoms, in : Glauner, R. Radiologische Diagnostik und Therapie bei malignen Tumoren im Becken. Stuttgart : Thieme 1970
15. Becker, J.,
Scheer, K. E. Strahlentherapeutische Anwendung von radioaktivem Kobalt in Form von Perlen. Strahlentherapie 86, 540 (1952)
16. Berry, N. E.,
Hamilton, J. D. Diagnosis of bladder tumors. J. Urol. 64, 464 (1950)
17. Blackard, E. Diagnosis of bladder tumors, in : Maltry, E. Benign and malignant tumors of the urinary bladder. Bern, Stuttgart, Vienna : Huber 1971
18. Bloom, H. J. G. Treatment by interstitial irradiation using tantalum 182 wire; carcinoma of the bladder. Brit. J. Radiol. 33, 471 (1960)
19. Bloom, H. J. G.,
Wallace, D. M. Tumors of the urinary tract. In : Zuppinger, A. : Spezielle Strahlentherapie maligner Tumoren. Berlin : Springer 1971

20. Boeminghaus, H. Zur partiellen Resektion,
Zystektomie und Harnableitung beim
Blasencarcinom.
Zbl. Chir. 90, 770 (1965)
21. Boeminghaus, H. Urologie, Bd I - II
München : Bunaschewski 1971
22. Bonser, G. M. Epithelial tumors of bladder in dogs
induced by pure Betanaphthylamin.
J. Path. & Bact. 55, 1 (1943)
23. Bonser, G. M., Cancerogenic activity of 2-naphthyl-
Clayson, D. B., amine.
Jull, J. W., Brit. J. Cancer 10, 533 (1956)
Pyrah, L. N.
24. Bonser, G. M., An experimental inquiry into the
Clayson, D. B., cause of industrial cancer.
Jull, J. W. Lancet 2, 286 (1951)
25. Boshamer, K. Lehrbuch der Urologie.
Stuttgart : Fischer 1968
26. Bowles, W. T., Carcinoma of the bladder : computer
Silber, I. analysis of 516 Patients.
J. Urol. 107, 245 (1972)
27. Boyland, E. The biochemistry of cancer of the
bladder.
Brit. Med. Bull. 14, 153 (1958)
28. Boyland, E., Attempted prophylaxis of bladder
Wallace, D.M., cancer with 1-4-blucosaccharo-
Avis, P.R.D., lactone.
Kinder, C. H. Brit. J. Urol. 36, 563 (1964)
29. Bressel, M. Die retrograde Harnröhrenspiegelung.
Urologe 6, 163 (1967)
30. Bressel, M., Vorbedingungen und Technik der
Kemper, K., TUR des Blasenkarzinoms.
Städter, F. Urologe 8, 73 (1969)
31. Bricker, E. M., Bladder substitution with ileal segments.
Butcher, H. Surgery 99, 469 (1954)
McAfee, C. A.

43. Cooling, C. E. Review of 150 post-mortem of carcinoma of the urinary bladder, in Wallace, D.M. : Tumors of the bladder, Edinburgh : E & S. Livingstone, Ltd., 1959, Vol 2, pp 171 - 186
44. Cordonnier, J.J., Urethral occurrence of bladder
Sput, H. J. carcinoma following cystectomy.
J. Urol. 87, 398 (1962)
45. Cordonnier, J.J. Cystectomy for carcinoma of the
 bladder.
J. Urol. 99, 172 (1968)
46. Cordonnier, J.J., Betatron therapy in advanced carcinoma
Seaman, W. B. of the bladder.
J. Urol. 76, 256 (1956)
47. Couvelaire, R. Consideration générales sur le
 traitement du cancer vesical.
J. Urol. Néphrol. 71, 453 (1965)
48. Crigler, C. M., Radiotherapy for carcinoma of the
Miller, L. S., bladder.
Guinn, G. A., J. Urol. 96, 55 (1966)
Schillach, H. G.
49. Davis, E. Disappearance of carcinomatous
 ulcerations of bladder following
 ureterosigmoidostomy; report on
 two cases.
J. amer.med. Ass. 137, 450 (1948)
50. Dean, A. L., Study of the bladder tumors in the
Ash, J. E. Registry of the
 Amer.Urol. Ass.
J. Urol. 63, 618 (1950)
51. Delatte, L. Statistique de 1000 tumeurs
 vésicales.
J. Urol.Néphrol. 77, 1 (1971)
52. Deren, T. L., Use of 5-Fluorouracil in the
Wilson, W. L. treatment of bladder carcinomas.
J.U.83, 390 (1960)

53. Dettmar, H. Die Ureterhautfistel als Methode der supravvesikalen Harnableitung. Verh. Dtsch. Ges. Urol. Kongreßbericht 58 - 60 Springer-Verlag Berlin 1971
54. Deweerd, J. H., Colby, M. Y. Invasive vesical carcinoma treated by preoperative radiotherapy and operation. J. Urol. 107, 51 (1972)
55. Donovan, C. E. A consideration of the operation partial cystectomy for bladder neoplasms. Brit. J. Urol. 31, 95 (1959)
56. Edland, R. W., Wear, J. B., Ansfield, F. F. Advanced cancer of the urinary bladder. An analysis of results in radiotherapy alone and concomitant 5-fluorouracil. Amer. J. Roentgenol. 108, 124 (1970)
57. Eisen, M. Bericht über das Symposium Krebs-erkrankung in der Urologie. Aktuelle Urologie 3, 273 (1972)
58. Ellis, F., Oliver, R. Treatment of papilloma of bladder with radioactive colloidal gold Au198. Brit. med. J. I, 136 (1955)
59. Ewing, J. Zit. nach Nagel, R. in: "Primäre Harnleitertumoren". Urologe 2, 62 (1963)
60. Ferris, D. C., Odel, H. M. Elektrolyt pattern of the blood after bilateral ureterosigmoidostomy. J. Amer. med. Ass. 142, 634 (1950)
61. Fetter, R. T., Bogaer, J. H., McCuskey, B., Seres, J. L. Carcinoma of the bladder : Sites of metastases. J. Urol. 81, 746 (1959)
62. Flocks, R. H. In : Discussion in symposion on bladder tumors. J. Urol. 67, 680 (1952)

63. Fort, C. A.,
Harlin,
Atkinson
Regression of cancer of the urinary
bladder following uretero-intestinal
anastomosis.
J. Urol. 66, 688 (1951)
64. Friedman, M.,
Lewis, L. G.
Irradiation of carcinoma of the
bladder by a central intracavitary
radium or cobalt 60 source.
Amer.J. Roentgenol. 79, 6 (1958)
65. Fuchs, W. A.,
Davidson, J. W.,
Fischer, H. W.
"Lymphography in Cancer" in Resent
Results in Cancer Research,
S. 149 - 154, Springer-Verlag,
Berlin (1969)
66. Fuchs, W. A.,
Zingg, E. D.
Die Diagnostik beim Harnblasen-
karzinom, Bewertung von röntgeno-
logischen Verfahren.
Act. Urol. 4, 91-97 (1974)
67. Galleher, E. P.,
Young, J. D.,
Mowad, J. J.,
Wizenberg, M. J.,
Bloedorn, F. G.
A followup study of supervoltage
irradiation following cystectomy
for bladder cancer.
J. Urol. 99, 59 (1968)
68. Gibbons, R. P.,
Mandler, J. I.,
Hartmann, W. H.
The significance of epithelial atypia
seen in non invasive transitional
papillary tumors of the bladder.
J. Urol. 102, 195 (1969)
69. Goodman, L. S.,
Gilman, A.
The pharmacological basis of
therapeutics USA : Macmillan
Comp. 1970, S. 1364
70. Goodman, G. B.,
Balfour, J.
Carcinoma of the bladder : Cobalt
therapy.
J. Urol. 92, 30 (1964)
71. Gregl, A.,
Kienle, J., Yu, D.,
Grabner, F.,
Truss, F.
Lymphographie beim Blasencarcinom.
Urologe 8, 303 (1969)
72. Gyramathy, F.,
Noszkay, A.
Erfahrungen und Spätergebnisse
nach Cystektomie wegen Blasentumor.
Urologe 7, 88 (1968)

83. Hohenfellner, R. Colon-Conduit : Indikation, Technik, Ergebnisse.
Verh. Dtsch. Ges. Urol. S. 26 - 29,
Springer Verlag Berlin (1974)
84. Holsti, L. R.,
Ermala, P. Papillary carcinoma of the bladder
in mice obtained after peroral
Administration of tobacco tar.
Cancer 8, 679 (1955)
85. Hovenanian, M. S. Implantation of renal parenchymal
carcinoma.
J. Urol. 64, 188 (1950)
86. Hueper, W. C.,
Wiley, F. H.,
Wolfe, H. D. Experimental production of bladder
tumors in dogs by administration
of betanaphthylamine.
J. Indust. Hyg. & Toxicol. 20, 46 (1938)
87. Jewett, H. J. Infiltrating carcinoma of the bladder;
application of pathologic observations
to clinical diagnosis and prognosis.
J. amer. med. Ass. 134, 196 (1947)
88. Jewett, H. J.,
Blackman, S. S. Infiltrating carcinoma of the
bladder; histologic pattern and degree
of cellular differentiation.
U. Urol. 56, 200 (1946)
89. Jewett, H. J.,
Strong, G. H. Infiltrating carcinoma of the bladder;
relation of depth of penetration of
bladder wall to incidence of local
extension and metastases.
J. Urol. 55, 366 (1946)
90. Jewett, H. J. Carcinoma of the bladder; develop-
ment and evaluation of current
concepts of therapy.
J. Urol. 82, 92 (1959)
91. Jewett, H. J.,
Eversole, St. L., jr. Carcinoma of the bladder :
Characteristic nodes of local invasion.
J. Urol. 83, 383 (1960)
92. Jewett, H. J.,
King, L. R.,
Shelly, W. M. A study of 365 Cases of infiltrating
bladder cancer; relation of certain
pathological characteristics to
prognosis after extirpation.
J. Urol. 92, 668 (1964)

93. Jewett, H. J. "Tumors of the bladder",
in Campbell,
M. F. and Harrison, J. H. : Urology
Philadelphia : W.B. Saunders Comp. 1970
94. Jones, H. L.,
Swinney, J. Thio-Tepa in the treatment of tumors
of the bladder.
Lancet 2, 615 (1961)
95. Junker, H. Indikation zur Cystektomie.
Langenbeck. Arch. Klin. Chir.
284, 578 (1956)
96. Kaplan, J. H.,
McDonal, J. R.,
Thomson, G. J. Multicentric origin of papillary
tumors of the urinary tract.
J. Urol. 66, 792 (1951)
97. Kaufman, J. J. Progress in the treatment of bladder
cancer with special reference to chemo-
therapy.
Brit. J. Urol. 41, 605 (1969)
98. Kaufman, J. J. Kombinationsbehandlung des Blasen-
carcinoms.
Act. Urol. 1, 108 (1970)
99. Kelâmi, A. Alloplastischer Ersatz des Harntraktes.
Verh. Dtsch. Ges. Urol.
Berlin : Springer Verlag, S. 312-323 (1971)
100. Kelâmi, A.,
Dustmann, H. O.,
Lüttke-Handjery, A.,
Carcamo, V.,
Herold, G. Ersatz durch Teflonfilz bei partieller
und subtotaler Cystektomie.
Urologe 8, 96 (1969)
101. Kelâmi, A.,
Taenzer, V. Fehlinterpretationen bei der Harn-
blasenangiographie.
Urol. int. 24, 349 (1969)
102. Kenny, G. M.,
Hardener, G. J.,
Moore, R. M.,
Murphy, G. P. Current results from treatment of
stages C and D bladder tumors at
Roswell Park Memorial Institute.
J. Urol. 107, 56 (1972)
103. Kern, W. H.,
Carol, E. B.,
Webster, W. W. Cytologic evaluation of transitional
cell carcinoma of the bladder.
J. Urol. 100, 615 (1968)

104. Kerr, W. K.,
Barkin, M. J.,
D'Aloisio, J.,
Menczyk, K. Biochemical factors in the etiology
of carcinoma of the bladder; the
role of betaglucoronidase.
Cancer 16, 633 (1964)

105. Kerr, W. K.,
Barkin, M. L. Aetiology and biochemistry of cancer
of the bladder, in : Riches, E.,
Modern trends in Urology,
London : Butterworths (1970)

106. Kleibel, F. Klinische Erfahrungen bei der
palliativen Tumorbehandlung mit
Tris-aethylen-iminobenzochinon
(Treminon).
Med. Welt, S. 2282 (1962)

107. Klingelhöffer, F. Ein Beitrag zur Therapie maligner
Tumoren mit cytostatischen Substan-
zen.
Z. Urol. 54, 705 (1961)

108. Kretschmer, H. L. Cancer of the bladder : A study based
on 902 epithelial tumors of the blad-
der in the Carcinoma Registry of the
Amer. Urol. Ass.
J. Urol. 31, 423 (1934)

109. Kučera, J. Blasenoperationen, in Heise, G.W.,
Hientsch, E. : Urologische Opera-
tionslehre,
Leipzig : VEB Thieme 1969

110. Kurohara, S. S. The Forces of Mortality in Bladder
Carcinoma.
J. Amer. med. Ass. 207, 1136 (1969)

111. Lang, E. K. Roentgenographic Diagnosis of
bladder Tumors.
Springfield, Illinois : Thomas, C.C.
1968

112. Lang, E. K.,
Nourse, M. H.,
Wishard, W.N. jr.
Mertz, J.H.O The accuracy of preoperative staging
of bladder tumors by arteriography :
a 5 year study.
J. Urol. 95, 363 (1966)

113. Lee, L. W.,
Davis, E. J. Gross urinary hemorrhage : a symptom,
not a disease.
J. amer. med. Ass. 153, 782 (1953)

114. Lee, C. R. Systematic cancer : Philosophy and modalities of treatment.
Amer. J. Roentgenol. 102, 495 (1968)
115. Lichtenauer, P.,
Kaufman, J. J. Über das Wachstum von Blasenkrebs-
heterotransplantation unter experimen-
teller Chemotherapie (5-Fluorouracil
und Mitomycin C).
Urologe 6, 93 (1967)
116. Liebermann, N.,
Caband, P. D.,
Hamm, C. Value of the urine sediment smear for
the diagnosis of cancer.
J. Urol. 89, 514 (1963)
117. Liebscher, J.,
Schadeberg, A.,
Köhler, K.,
Platzbecker, H. Lymphographische Metastasen-
diagnostik bei Harnblasencarcinomen.
Zschr.Urol.Nephrol. 66, 1 (1973)
118. Lowsley, O. S.,
Johnson, T. H. A new operation for creation of an
artificial Bladder with voluntary
control of urine and feces.
J. Urol. 73, 83 (1955)
119. Macaluso, M. Chemotherapeutic agents in the
treatment of bladder tumours.
Verh. Dtsch. Ges. Urol. S. 186 (1969)
120. Magri, J. Partial cystectomy : A review of
104 cases.
Brit. J. Urol. 34, 74 (1962)
121. Maltry, E. jr. Carcinoma of the bladder.
J. Urol. 99, 165 (1968)
122. Marberger, H. Die transurethrale Resektion beim
Blasenkarzinom.
Langenbecks Arch. Klin.Chir. 319 (1967)
123. Marberger, H.,
Marberger, M.,
Decristoforo, A. The current status of transurethral
resection in the diagnosis and therapy
of carcinoma of the bladder.
Int. Urol. Nephrol. 4, 35 (1972)
124. Marquardt, H. D. Technik der transurethralen Tumor-
koagulation und -resektion.
Urologe 1, 163 (1962)

125. Marquardt, H. D. Zit. nach Alken, C. E., Hanschke, H. J.,
Taupitz, A. : Chemotherapie der
Tumoren des Urogenitalsystems, in :
Meythaler, F. Therapie maligner
Tumoren, Stuttgart : Enke 1966
126. Marshall, V. F. Textbook of Urology, USA :
Hoeber-Harper-Book 1956
127. Marshall, V. F.,
Holden, J.,
Ma. K. T. Survival of patients with bladder
carcinoma treated by simple segmental
resection; One-hundred-twenty-three
cases five years later.
Cancer 9, 568 (1956)
128. Marshall, V. F. Relation of preoperative estimate to
pathologic demonstration of extent of
vesical neoplasms.
J. Urol. 68, 714 (1952)
129. Masina, F. Segmental Resection for Tumors of the
Urinary Bladder : Ten Years Followup.
Brit. J. Surg. 52, 279 (1965)
130. Mauermayer, W. Die transurethralen Operationen,
München : Lehmann, D.F. 1962
131. Mauermayer, W. Die transurethrale Resektion des Blasen-
carcinoms; Indikationsstellung u. Technik.
Urol. Int. 23, 244 (1968)
132. Mauermayer, W. Möglichkeiten und Grenzen der trans-
urethralen Behandlung des Blasenkarzinoms
Urologe A 12, 55 (1973)
133. Mayor, G. Der Wert der Lymphangiographie und
der selektiven Beckenangiographie in
der Diagnose- und Indikationsstellung
zur Operation bei den Blasentumoren.
Urologe 8, 150 (1969)
134. Mayor, G. Das fortgeschrittene Blasenkarzinom.
Urologe A 12, 59 (1973)
135. Mayor, G.,
Camponovo, F.,
Pupato, F.,
Zingg, E.,
Rüttimann, A.,
Del Buono, M.,
Schnauder, A. Spezielle röntgendiagnostische Unter-
suchungen bei Malignomen des Uro-
genitaltraktes.
Urologe 2, 76 (1963)

136. Mayor, G.,
Zingg, E. J. Urologische Operationen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
137. McDonald, D. F.,
Thorson, T. Clinical implications of transplantability
of induced bladder tumors to intact
transitional epithelium in dogs.
J. Urol. 75, 690 (1956)
138. McDonald, D. F.,
Lund, R. R. Role of the urine in vesical neoplasm.
Experimental confirmation of the
urogenous theory of pathogenesis.
J. Urol. 71, 560 (1954)
139. Mebel, M. Operationen an der Harnblase, in :
Heise, G. W., Hienrich, E. : Urolo-
gische Operationslehre,
Leipzig : VEB Thieme (1970)
140. Melick, W. F.,
Escue, H. M.,
Maryka, J. J.,
Mereza, R. A.,
Wheeler, E. P. The first reported cases of human
bladder tumors due to a new carcinogen :
xenylamine.
J. Urol. 74, 760 (1955)
141. Melicow, M. M. Tumors of the urinary drainagetract :
urothelial tumors.
J. Urol. 54, 183 (1945)
142. Melicow, M. M. Tumors of the urinary bladder :
clinico-pathological analysis of over
2500 spezimens and biopsies.
J. Urol. 74, 498 (1955)
143. Miller, A.,
Mitchel, J. P.,
Brown, N. J. The Bristol Tumor Registry (United
Bristol Hospitals, Bristol)
Suppl. Brit. J. Urol. XLI, 1 (1969)
144. Milner, W. A. The role of consecutive surgery in
the treatment of bladder tumors.
Brit. J. Urol. 26, 375 (1954)
145. Minder, J. Lehrbauch der Urologie, Stuttgart :
Med. Verlag H. Huber (1953)
146. Mostofi, F. K. Pathological aspects and spread of
carcinoma of the bladder.
J. amer.med.Ass. 206, 1764 (1968)

147. Mostofi, F. K. Potentialities of bladder epithelium.
J. Urol. 71, 705 (1954)
148. Mostofi, F. K. A study of 2678 patients with initial
carcinoma of the bladder : Survival rates.
J. Urol. 175, 480 (1956)
149. Mostofi, F. K. Histological Typing of urinary Bladder
Tumors.
WHO, Geneva (1973)
150. Nagel, R.,
Hauge, A. Primäre Harnleitertumoren.
Urologe 2, 62 (1963)
151. Nagel, R. Urologische Aspekte des fortgeschrit-
tenen Blasenkarzinoms.
Urologe A 12, 45 (1973)
152. Niemann, H.,
Gregl, A.,
Kienle, F.,
Gabner, F., Yu.D.,
Truss, F. Indikation, Ergebnisse und Komplika-
tionen bei konventioneller und Tele-
kobalttherapie von Harnblasenkrebsen,
in : Glauner, R. : Radiologische
Diagnostik und Therapie bei malignen
Tumoren im Becken.
Stuttgart : Thieme 1970
153. Nicols, J. A.,
Marshall, V. F. Treatment of histologically benign
papilloma of urinary bladder by local
excision and fulguration.
Cancer 9, 559 (1956)
154. Papanicolaou, G.N. Cytology of the urine sediment in
neoplasms of the urinary tract.
J. Urol. 57, 379 (1947)
155. Petrovic, S. Operative Behandlung des Blasen-
carcinoms.
Langenbecks Arch. klin.Chir.
284, 583 (1956)
156. Poole-Wison, D.J.,
Barnard, R. J. Total cystectomy for bladder tumors.
Brit. J. Urol. 43, 16 (1971)
157. Powell, T. O. Studies on the lymphatic of female
urinary bladder.
Surg.Gynec. & Obst. 78, 605 (1944)

158. Presti, J. C.,
Weyrauch, H. M. Papanicolaou examination of urine
in diagnosis of urinary cancer.
J. Urol. 73, 430 (1955)
159. Prout, G. R.,
Marshall, V. F. The prognosis of untreated bladder
tumors.
Cancer, 9, 551 (1956)
160. Prout, G. R.,
Slack, N. H.,
Bross, I. D. J. Irradiation and 5-Fluorouracil as
adjuvants in the management of
invasive bladder carcinoma:
A cooperative group report after
four years.
J. Urol. 104, 116 (1970)
Preoperative irradiation as an
adjuvant in the surgical management
of invasive bladder carcinoma.
J. Urol. 105, 223 (1971)
161. Pugh, R. C. B. The pathology of bladder tumours
in Wallace, D.M. : Tumours of the
bladder, Edinburgh : Livingstone,
Chap. 10, 116 (1959)
162. Rehn, L. Blasengeschwülste bei Fuchsinar-
beiter.
Langenbecks Arch. Klin. Chir.
50, 588 (1895)
163. Reinhard, B.,
Fischerdick, O. Kobalt-60-Therapie des Harn-
blasenkarzinoms.
Strahlenkunde 141, 271 (1971)
164. Riches, E. W. Choice of treatment in carcinoma
of the bladder.
J. Urol. 84, 472 (1960)
165. Riches, E. W. Carcinoma of the bladder : the place
of total cystectomy.
Brit. J. Urol. 29, 232 (1957)
166. Riedel, B.,
Brosig, W.,
Nagel, R.,
Pust, R. Präoperative Behandlung des
Blasencarcinoms.
Urologe A 13, 53 - 55 (1973)
167. Rothauge, C. F. Cytostatika bei Nieren-Blasen- und
Hodentumoren.
Urologe 1, 119 (1960)
168. Saphir, O. Spezielle Pathologie, Stuttgart,
Thieme 1961

169. Sauer, R.,
Blick, M. S.,
Mechan, D. J. A study of untreated Bladder cancers.
J. Urol. 63, 124 (1950)

170. Scott, W. W.,
Boyd, H. L. A study of the cancerogenic affect
of Betanaphthylamine on the normal
and substituted isolated sigmoid
loop in the bladder of dogs.
J. Urol. 70, 914 (1953)

171. Selberg, W. Zur Morphologie des Harnblasen-
carcinoms unter besonderer Berück-
sichtigung ihrer örtlichen Ausbreitung.
Urologe 3, 72 (1964)

172. Sussman, M. L.,
Jacobsen, G.,
Jayne, H. E. Urologic Roëntgenology,
Baltimore : The Williams & Wilkins.
Comp. 8, 247 (1967)

173. Schlegel, J. M.,
Pipkin, G. E.,
Nishimura, R.,
Schultz, G. N. The role of ascorbic acid in the
prevention of bladder tumor formation.
J. Urol. 103, 155 (1970)

174. Staehler, W. Die mehrzeitige Cystektomie mit der
Rektumblase und transanalem Darm-
ausgang beim Blasencarcinom.
Langenbecks Arch.Klin. Chir.
311, 333 (1965)

175. Staehler, W. Klinik und Praxis der Urologie,
Stuttgart : Thieme, Bd I + II (1959)

176. Staehler, W.,
Völter, D. Die operative Behandlung des Blasen-
carcinoms.
Urologe A 12, 50 (1973)

177. Stanley, T. H.,
Feminella, J. G.,
Priestley, J. B.,
Lattimer, J. K. Subtotal cystectomy and prothetic
bladder replacement.
J. Urol. 107, 783-787 (1972)

178. Stein, J. J.,
Kaufman, J. J. The treatment of carcinoma of the
bladder with special reference to the
use of preoperative Irradiation therapy
combined with 5-Fluorouracil.
Amer.J. Roentgenol. 102, 519 (1968)

179. Stolze, M. Harnleiter-Darmverbindungen, in :
Heise, G.W., Hienzsch, E. : Urologische
Operationslehre, Leipzig : VEB Thieme
1969
180. Tatzel, D. Das primäre Blasencarcinom.
Dissertation (1969)
181. Thomas, D. G., A study of 52 cases of adenocarcinoma
Ward, A. M., of the bladder.
Williams, J. L. Brit. J. Urol. 43, 4 (1971)
182. Thomson, G. J., Advantages of transurethral removal of
Kaplan, J. H. certain bladder tumors.
J. Urol. 73, 270 (1955)
183. Tscholl, R. Papilläre Tumoren in der Harnröhre
nach totaler Zystektomie wegen Blasen-
carcinom.
Zschr. Urol. Nephrol. 1, 53 (1972)
184. Übelhör, R. Einpflanzung der Harnleiter in den
Dickdarm.
Langenbecks Arch. Klin. Chir.
299, 525 (1962)
185. U. I. C. C. Union International contre le cancer.
TNM Classification of malignant Tumours.
2 nd. Edition, Geneva (1974)
186. U.S. Public Health Service Zit. nach JEWETT in : Tumors of the
Bladder.
Urology, Campbell and Harrison,
Vol. 2 Third Edition, W.B. Saunders
Company, Philadelphia (1970)
187. Utz, D. C., The Masquerade of Bladder Cancer in
Zincke, H. Situ as Interstitial Cystitis.
Verh. Dtsch. Ges. Urol. Kompendbd.
S. 258 (1974)
188. Veenema, R. J., Bladder carcinoma treated by direct
Dean, A.L. jr., instillation of Thio-Tepa.
Roberts, M., J. Urol. 88, 60 (1962)
Fingerhat, B.,
Chowdhury, K. B.,
Tarassoly, H.

189. Vermooten, V. Use of radioactive Cobalt in the treatment of bladder tumors. J. Urol. 74, 85 (1955)
190. Völter, D.,
Staehler, W. Cytostatische Behandlung des Blasen-
carcinoms mit Bleomycin.
Verh. Dtsch. Ges. Urol., Berlin :
Springer, S. 168 (1971)
191. Wallace, D. M. Tumours of the bladder, Edinburgh
and London : E. and S. Livingstone
Ltd. 1959, Vol 2
192. Wallace, D. M.,
Williams, D. C. Enzyme activity in relation to
cancer; inhibition of urinary - Beta-
glucuronidase of patients with cancer
of the bladder by oral administration
of 1-4-Saccharo-Lactone and related
compounds.
Brit. J. Urol. 11, 578 (1957)
193. Wallace, D. M. Cancer of the Bladder.
Amer. J. Roentgenol. 102/II, 581 (1968)
194. Wallace, D. M.,
Stapleton, J. E.,
Turner, R. C. Radioactive tantakulum wire implanta-
tion as a method of treatment of
bladder tumours.
Brit. J. Radiology 25, 421 (1952)
195. Waller, J. I.,
Hamer, G. H. Bladder tumours : A survey of
373 cases.
J. Urol. 64, 651 (1950)
196. Whitaker, R. T.,
Pugh, R. C.B.,
Dow, D. Colonic tumours following uretero-
sigmoidostomy.
Brit. J. Urol. 43, 562 (1971)
197. Whitmore, W. F.,
Marshall, V. F. Radical total cystectomy for cancer
of the bladder; 230 consecutive cases
five years later.
J. Urol. 87, 853 (1962)
198. Whitmore, W. F.,
Grabstald, H.,
Mackenzie, A. R.,
Iswariah, J.,
Phillips, R. Preoperative irradiation with
cystectomy in the management of
bladder cancer.
Amer. J. Roentgenol. 102, 570 (1968)

199. Whitmore, W. F. jr. Preoperative Irradiation with
Cystectomy in the Management
Bladder Cancer. Front. Radiation
Ther. Onc. Vol. 5, pp. 231 - 239
Karger Basel , München , New York
(1970)

The Treatment of Bladder Tumors.
Surgical Clinics of North America,
Vol. 49, No 2 (1969)
200. Whitlock, G. F., Primary carcinoma of the ureter :
Mc Donald, J. R., A pathological and prognostic Study.
Cook, E. N. J. Urol. 73, 245 (1955)
201. Wildbolz, H. Lehrbuch der Urologie, Berlin :
Springer 1959
202. Wildbolz, E., The treatment of cancer of the
Poretti, G. G. bladder by radioactive cobalt.
J. Urol. 74, 93 (1955)
203. Wise, H. M., Angiography in the evaluation of
Faisinger, M. H. carcinoma of the bladder.
J. amer.med.Ass. 192, 1027 (1965)
204. Zincke, H., Die Harnzytologie : Ein wichtiges
Utz, D. C. Hilfsmittel bei der Differentialdiagnose
der interstitiellen Cystitis und des
Carcinoms in situ der Blase.
Act. Urol. 229 - 232 (1974)
205. Zingg, E. J. Thio-Tepa in Therapie und Prophylaxe
der Harnblasenpapillome.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. S. 191 (1969)
206. Zingg, E. J. Ileum-Conduit bei Erwachsenen : In-
dikation, Technik, Ergebnisse.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. S. 29-34 (1973)
207. Zingg, E. J., Klinik des Blasenpapilloms.
Büsser, E. Urologe 7, 82 (1968)
208. Zoedler, D. Ureterosigmoidostomie : Indikation,
Technik, Ergebnisse.
Verh.Dtsch.Gesl.Urol. S. 12-15 (1973)
209. Zulukides, A., Über Veränderungen in der Methode
Murwanidse, D., der Bildung einer Harnblase mit Hilfe
Dwali, R., einer temporären Prothese aus
Iwanschtschenko, G. Polyäthylen.
Zschr.Urol. 55, 357 (1961).

Lebenslauf

Als Sohn des Vize-Admiral Rolf Steinhaus und seiner Ehefrau Ingeborg Steinhaus geb. Virus wurde ich am 20. 6. 1945 in Neustadt/Holstein geboren.

Die Grundschuljahre verbrachte ich in Kiel an der Hardenbergsschule (1952 - 1956), daran schlossen sich 4 Jahre schulischer Ausbildung auf dem Hebbel-Gymnasium an. Ein Umzug der Familie machte einen Schulwechsel auf das Ernst-Kalkuhl-Gymnasium in Bonn notwendig, wo ich 1965 das Abitur bestand.

Die Versetzung meines Vaters nach Washington, D.C. (USA) ermöglichte mir einen einjährigen Studienaufenthalt an der Washington University; ich belegte für 2 Semester die Fächer Biologie und Psychologie.

Nach Deutschland zurückgekehrt, wurde ich für ein Jahr zur Ableistung des Grundwehrdienstes bei dem Sanitätsdienst der Bundeswehr eingezogen (1966 - 1967).

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1967 an der Freien Universität Berlin. Im Wintersemester 1969 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab.

Die ersten klinischen Erfahrungen machte ich als Famulus im Städtischen Krankenhaus Steglitz, im Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhaus und an dem Rotunda-Hospital in Dublin (Irland).

Am 14. 2. 1974 bestand ich die ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin mit der Note " sehr gut " .

Ich arbeite heute als Assistenzarzt auf der inneren Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses (Chefarzt : Prof. Dr. Witzgall) in Berlin.

Herrn Professor Dr. med. Reinhard Nagel danke
ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas
und für die stets hilfsbereite Unterstützung bei der
Korrektur dieser Arbeit.

